

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuvanci 10 mg/20 mg филмирани таблетки

Yuvanci 10 mg/40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Yuvanci 10 mg/20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан (macitentan) и 20 mg тадалафил (tadalafil).

Yuvanci 10 mg/40 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан (macitentan) и 40 mg тадалафил (tadalafil).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 10 mg/20 mg съдържа приблизително 147 mg лактоза (като монохидрат).

Всяка филмирана таблетка от 10 mg/40 mg съдържа приблизително 253 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Yuvanci 10 mg/20 mg филмирани таблетки

Розови, продълговати филмирани таблетки 13 mm × 6 mm с вдлъбнато релефно означение „1020“ от едната страна и „МТ“ от другата страна.

Yuvanci 10 mg/40 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, продълговати филмирани таблетки 15 mm × 7 mm с вдлъбнато релефно означение „1040“ от едната страна и „МТ“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Yuvanci е показан като заместителна терапия за дългосрочно лечение на възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония (БАХ), II до III функционален клас (ФК) по СЗО, които вече са лекувани с комбинацията от мацитентан и тадалафил, прилагани едновременно като отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и наблюдава само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Препоръчителната доза Yuvanci е една таблетка 10 mg/40 mg перорално веднъж дневно.

- При пациенти, лекувани понастоящем с мацитентан 10 mg и тадалафил 40 mg като отделни таблетки, използвайте таблетка Yuvanci 10 mg/40 mg
- При пациенти, лекувани понастоящем с мацитентан 10 mg и тадалафил 20 mg като отделни таблетки, използвайте таблетка Yuvanci 10 mg/20 mg. Дозата може да се повиши на 10/40 mg веднъж дневно въз основа на поносимостта.

Yuvanci трябва да се приема всеки ден приблизително по едно и също време.

Пропуснатата доза

Ако пациентът пропусне доза Yuvanci, трябва да я приеме възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза в обичайното планирано време. Ако е пропуснатата доза, пациентът не трябва да приема две дози по едно и също време.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Употребата на Yuvanci не се препоръчва при пациенти, подложени на диализа, или при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min). Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2.).

Чернодробно увреждане

Yuvanci е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, със или без цироза (клас C по Child-Pugh), или клинично значимо повишени чернодробни аминотрансферази над 3 пъти горната граница на нормата ($> 3 \times \text{ULN}$) (вж. точка 4.3). Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (клас A или B по Child-Pugh) (вж. точки 4.4 и 5.2.).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Yuvanci при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Филмираните таблетки не могат да се чупят и трябва да се гълтат цели с вода със или без храна. Влиянието при счупване или смилане не е изследвано.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някое от активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Остър миокарден инфаркт през последните 90 дни.
- Бременност (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, със или без цироза (клас C по Child-Pugh) (вж. точки 4.2 и 4.4).
- Изходни стойности на чернодробните аминотрансфери (аспартат аминотрансфераза (AST) и/или аланин аминотрансфераза (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.4).
- Тежка хипотония ($< 90/50 \text{ mm Hg}$).
- Едновременно приложение с нитрати или стимулатори на гуанилатциклазата (като риоцигуат, вж. точка 4.5).
- Пациенти с анамнеза за неартериитна предна исхемична оптична невропатия (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробна функция

Повишаването на чернодробните аминотрансфери (AST и ALT) е свързано с БАХ и с антагонистите на ендотелиновите рецептори (ERA) (вж. точка 4.8). Yuvanci е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, със или без цироза (клас C по Child-Pugh) или с повишени чернодробни аминотрансфери над 3 пъти горната граница на нормата ($> 3 \times \text{ULN}$). Изследванията на чернодробните ензими трябва да се направят преди започване на лечението с Yuvanci (вж. точки 4.2 и 4.3).

Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на чернодробно увреждане и се препоръчва ежемесечно проследяване на ALT и AST. Ако се появят продължителни, необясними, клинично значими повишения на аминотрансферите или ако повишенията са придружени от повишаване на билирубина $> 2 \times \text{ULN}$ или от клинични симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с Yuvanci трябва да се преустанови.

Подновяването на лечението с Yuvanci може да се обмисли след възстановяване на нивата на чернодробните ензими в рамките на нормата при пациенти, които не са получили клинични симптоми на чернодробно увреждане. Препоръчва се консултация с хепатолог.

Употреба при жени с детероден потенциал

Лечението с Yuvanci трябва да се започне при жени с детероден потенциал само след като се потвърди липсата на бременност, предоставят се подходящи съвети за контрацепция и се прилага надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Жените не трябва да забременяват в продължение на 1 месец след преустановяване на приема на Yuvanci. Препоръчват се ежемесечни тестове за бременност по време на лечението с Yuvanci, за да е възможно ранно откриване на бременност.

Концентрации на хемоглобина

Употребата на антагонисти на ендотелиновите рецептори (ERA), включително мацитентан (вж. точка 4.8), се свързва с понижаване на концентрацията на хемоглобина. В плацебо-контролирани проучвания свързаните с мацитентан понижения на концентрацията на хемоглобина не са прогресирали, стабилизираны са след първите 4-12 седмици на лечение и остават стабилни по време на хроничното лечение. Случаи на анемия, налагаща трансфузия на кръвни клетки, се съобщават при мацитентан и други ERA. Не се препоръчва започване на лечение с Yuvanci при пациенти с тежка анемия. Препоръчва се концентрацията на хемоглобина да се измерва преди започване на лечението с Yuvanci, като при клинични показания изследванията да се повтарят по време на лечението.

Белодробна венооклузивна болест

При употребата на вазодилатори (главно простациклини) при пациенти с белодробна венооклузивна болест се съобщават случаи на белодробен оток. Следователно, ако се появят

признаци на белодробен оток, когато Yuvanci се прилага при пациенти с БАХ, трябва да се има предвид възможността за белодробна венооклузивна болест. Тъй като няма клинични данни за прилагането на Yuvanci при пациенти с венооклузивна болест, прилагането на Yuvanci при такива пациенти не се препоръчва.

Зрение

Във връзка с приема на тадалафил и други инхибитори на PDE5 се съобщават случаи на зрителни дефекти, включително централна серозна хориоретинопатия (Central Serous Chorioretinopathy, CSCR) и случаи на NAION. Повечето случаи на CSCR преминават спонтанно след спиране на тадалафил. Що се отнася до NAION, анализите на данните от наблюденията показват повишен риск от остра NAION при мъже с еректилна дисфункция след експозиция на тадалафил или други инхибитори на PDE5. Всички пациенти, приемащи Yuvanci, трябва да се посъветват да спрат приема на Yuvanci и да се консултират незабавно с лекар в случай на внезапен зрителен дефект, влошаване на зрителната острота и/или зрителни смущения (вж. точка 4.3). Пациенти с известни наследствени дегенеративни заболявания на ретината, включително пигментен ретинит, не са включени в клиничните проучвания и употребата при такива пациенти не се препоръчва.

Намаление или внезапна загуба на слуха

Съобщават се случаи на внезапна загуба на слуха след употребата на тадалафил. Въпреки че в някои случаи са налице и други рискови фактори (като възраст, диабет, хипертония, анамнеза за предходна загуба на слуха и свързани заболявания на съединителната тъкан), пациентите трябва да се посъветват да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на внезапно намаление или загуба на слуха.

Приапизъм и анатомична деформация на пениса

При мъже, лекувани с инхибитори на PDE5, се съобщава за приапизъм. Пациентите, при които се наблюдава ерекция с продължителност 4 или повече часа, трябва да се инструктират да потърсят незабавно медицинска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, може да се стигне до увреждане на тъканта на пениса и трайна загуба на потентност. Yuvanci трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анатомични деформации на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти, които имат заболявания, които могат да ги предразположат към приапизъм (като сърповидноклетъчна анемия, множествен миелом или левкемия).

Бъбречно увреждане

Няма опит с употребата на Yuvanci при пациенти, подложени на диализа, поради което Yuvanci не се препоръчва при тази популация. Употребата на Yuvanci при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане не се препоръчва (вж. точки 4.2 и 5.2). Пациентите с бъбречно увреждане може да са изложени на по-висок риск от поява на хипотония и анемия по време на лечението с мацитентан. Поради това по време на употребата на Yuvanci трябва да се има предвид проследяване на кръвното налягане и хемоглобина.

Взаимодействия

Употребата на Yuvanci трябва да се избягва при пациенти, които хронично приемат мощни индуктори на CYP3A4, и не се препоръчва при пациенти, които приемат съпътстващо мощни инхибитори на CYP3A4. Необходимо е внимание, когато Yuvanci се прилага съпътстващо с умерен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C9 (вж. точка 4.5).

Сърдечносъдови заболявания

Употребата на Yuvanci не се препоръчва при пациенти със следните сърдечносъдови заболявания, тъй като няма клинични данни.

- клинично значимо заболяване на аортната и митралната клапа
- перикардно срастване
- рестриктивна или застойна кардиомиопатия
- значителна левокамерна дисфункция
- животозастрашаващи аритмии
- симптоматична исхемична болест на сърцето
- неконтролирана хипертония.

Тадалафил има системни съдоразширяващи свойства, които могат да доведат до преходно понижаване на кръвното налягане. Лекарите трябва внимателно да преценят дали техните пациенти с определени основни заболявания, като тежка обструкция на изходящия отток от лявата камера, изчерпване на течностите, автономна хипотония или пациенти с хипотония в покой, могат да се повлияят неблагоприятно от такива вазодилаторни ефекти.

При пациенти, които приемат алфа1 блокери, едновременното приложение на тадалафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти. Поради това не се препоръчва комбинирането на Yuvanci и доксазозин.

В двойнослепата част на проучването A DUE се съобщават случаи на сърдечна недостатъчност (n=4) в рамките на един месец от започване на лечението с Yuvanci при пациенти на възраст над 65 години, които не са лекувани преди това със специфични за БАХ лекарствени продукти. Два от четирите случая са отзвучали по време на лечението, докато при другите два терапията е преустановена поради други нежелани събития [новоустановена диагноза белодробна венооклузивна болест (изключваща се съгласно протокола на проучването) и анемия].

Помощни вещества с известно действие

Yuvanci съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху Yuvanci

Мощни индуктори на CYP3A4

Мощните индуктори на CYP3A4, включително рифампицин, жълт кантарион, карбамазепин и фенитоин, могат да намалят ефикасността на Yuvanci. Едновременната употреба на Yuvanci трябва да се избягва.

Рифампицин (600 mg дневно) намалява експозицията в стационарно състояние на мацитентан със 79%, но не повлиява експозицията на активния метаболит.

Рифампицин (600 mg дневно), намалява AUC на тадалафил с 88% и C_{max} с 46% в сравнение със стойностите на AUC и C_{max} само за тадалафил (10 mg).

Мощни инхибитори на CYP3A4

Не се препоръчва комбинирането на Yuvanci с мощни инхибитори на CYP3A4 като итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир.

Кетоконазол (400 mg веднъж дневно) увеличава експозицията на мацитентан приблизително 2 пъти. Експозицията на активния метаболит на мацитентан е намалена с 26%.

Кетоконазол (200 mg дневно) увеличава експозицията на тадалафил (10 mg) еднократна доза (AUC) 2 пъти и C_{max} с 15% спрямо стойностите на AUC и C_{max} за тадалафил самостоятелно.

Кетоконазол (400 mg дневно) увеличава експозицията на тадалафил (20 mg) еднократна доза (AUC) 4 пъти и C_{max} с 22%.

Ритонавир (200 mg два пъти дневно), който е инхибитор на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличава експозицията на тадалафил (20 mg) еднократна доза (AUC) 2 пъти без промяна на C_{max} .

Ритонавир (500 mg или 600 mg два пъти дневно) увеличава експозицията на тадалафил (20 mg) еднократна доза (AUC) с 32% и намалява C_{max} с 30%.

Двойни умерени инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9

Необходимо е внимание, когато Yuvanci се прилага едновременно с умерени двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон).

Флуконазол 400 mg дневно, умерен двоен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C9, може да увеличи експозицията на мацитентан приблизително 3,8 пъти въз основа на физиологично базирано фармакокинетично моделиране (PBPK). Няма обаче клинично значима промяна на експозицията на активния метаболит на мацитентан. Трябва да се има предвид несигурността на такова моделиране.

Едновременно приложение на умерени инхибитори на CYP3A4 с умерени инхибитори на CYP2C9

Умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил) и умерен инхибитор на CYP2C9 (напр. миконазол и пиперин) трябва да се прилагат с повишено внимание, когато се прилагат едновременно с Yuvanci.

Едновременно приложение на умерени инхибитори на CYP3A4

Циклоспорин А (100 mg два пъти дневно), комбиниран инхибитор на CYP3A4 и OATP, не променя експозицията в стационарно състояние на мацитентан и неговия активен метаболит в клинично значима степен при проучвания *in vivo*.

Ефекти на Yuvanci върху други лекарствени продукти

Перорални контрацептивни таблетки

В проучвания *in vivo* мацитентан 10 mg веднъж дневно не повлиява фармакокинетиката на перорален контрацептив (норетистерон 1 mg и етинилестрадиол 35 µg). В стационарно състояние тадалафил (40 mg веднъж дневно) увеличава експозицията на етинилестрадиол (AUC) с 26% и C_{max} със 70% спрямо пероралния контрацептив, прилаган с плацебо. Не е наблюдаван статистически значим ефект на тадалафил върху левоноргестрел, което предполага, че ефектът на етинилестрадиол се дължи на инхибиране на сулфатирането в червата от тадалафил. Клиничното значение на тази находка е несигурно, въпреки това надеждната контрацепция е задължителна за приемащите Yuvanci (вж. точка 4.6).

Тербуталин

Подобно увеличение на AUC и C_{max}, наблюдавано при етинилестрадиол, може да се очаква и при перорално приложение на тербуталин, вероятно поради инхибиране на сулфатирането в червата от тадалафил. Клиничното значение на тази находка е неясно.

Субстрати на CYP1A2 (напр. теофилин)

Когато тадалафил 10 mg се прилага с теофилин (неселективен инхибитор на фосфодиестеразата), не се наблюдава фармакокинетично взаимодействие. Единственият фармакодинамичен ефект е леко (3,5 удара в минута) увеличение на сърдечната честота.

Субстрати на CYP2C9 (напр. R-варфарин)

Мацитентан, приложен като многократни дози 10 mg веднъж дневно, не оказва влияние върху експозицията на S-варфарин (субстрат на CYP2C9) или R-варфарин (субстрат на CYP3A4) след единична доза 25 mg варфарин. Фармакодинамичният ефект на варфарин върху международното нормализирано съотношение (INR) не се повлиява от мацитентан. Фармакокинетиката на мацитентан и неговия активен метаболит не се повлиява от варфарин. Тадалафил (10 и 20 mg) няма клинично значим ефект върху експозицията (AUC) на S-варфарин или R-варфарин, както и тадалафил не повлиява промените в протромбиновото време, предизвикани от варфарин, и не потенцира увеличаването на времето на кървене, предизвикано от ацетилсалицилова киселина.

Субстрати на P-гликопротеина (напр. дигоксин)

Тадалафил (40 mg веднъж дневно) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на дигоксин (субстрат на P-gp).

Лекарства, които са субстрат на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP):

В проучвания *in vivo* мацитентан 10 mg веднъж дневно не повлиява фармакокинетиката на лекарство, субстрат на BCRP (риоцигуат 1 mg; розувастатин 10 mg).

Фармакодинамични взаимодействия

Нитрати

В клинични проучвания е установено, че тадалафил (5, 10 и 20 mg) засилва хипотензивния ефект на нитратите. Това взаимодействие продължава повече от 24 часа и не се открива 48 часа след последната доза тадалафил. Поради това прилагането на Yuvanci при пациенти, които използват каквато и да е форма на органични нитрати като нитроглицерин, изосорбид и амилнитрат, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Риоцигуат

В клинични проучвания е установено, че риоцигуат засилва хипотензивните ефекти на инхибиторите на PDE5. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията при изследваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с инхибитори на PDE5, включително тадалафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

Антихипертензивни средства (включително калциеви антагонисти)

Едновременното приложение на доксазозин (4 и 8 mg дневно) и тадалафил (5 mg дневна доза и 20 mg като еднократна доза) увеличава значимо хипотензивния ефект на този алфа-блокатор. Този ефект продължава най-малко дванадесет часа и може да се прояви със симптоми, включително синкоп. Поради това тази комбинация не се препоръчва. В проучвания за взаимодействия, проведени при ограничен брой здрави доброволци, тези ефекти не се съобщават при алфузозин или тамсулозин.

При пациенти, получаващи едновременно антихипертензивни лекарствени продукти, тадалафил 20 mg може да предизвика понижаване на кръвното налягане, което (с изключение на

доксазозин – вижте по-горе) обикновено е незначително и няма вероятност да бъде клинично значимо.

Алкохол

Концентрацията на алкохол не се повлиява от едновременното приложение с тадалафил (10 mg или 20 mg). Освен това не са наблюдавани промени в концентрациите на тадалафил след едновременно приложение с алкохол. Тадалафил (20 mg) не увеличава средното понижаване на кръвното налягане, предизвикано от алкохол (0,7 g/kg или приблизително 180 ml 40% алкохол [водка] при мъж с тегло 80 kg), но при някои участници се наблюдава постурален световъртеж и ортостатична хипотония. Пациентите трябва да се информират за тези потенциални нежелани реакции. Ефектът на алкохола върху когнитивната функция не се засилва от тадалафил (10 mg).

Простациклин и неговите аналози като енопростенол или илопрост

Ефикасността и безопасността на Yuvanci, прилаган едновременно с простациклин или негови аналози, не са проучвани в контролирани клинични проучвания. Поради това се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно приложение.

Лечения на еректилна дисфункция

Безопасността и ефикасността на комбинациите от тадалафил и други инхибитори на PDE5 или други лечения за еректилна дисфункция не са проучени. Пациентите трябва да са предупредени да не приемат Yuvanci с тези лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Лечението с Yuvanci трябва да се започне при жени с детероден потенциал само след като е потвърдена липсата на бременност, предоставен е подходящ съвет за контрацепция и се прилага надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.4). Жените не трябва да забременяват в продължение на 1 месец след преустановяване на лечението с Yuvanci. Препоръчват се ежемесечни тестове за бременност по време на лечението с Yuvanci, за да е възможно ранно откриване на бременност.

Yuvanci е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точка 4.3).

Бременност

Липсват данни от употребата на Yuvanci при бременни жени.

Липсват данни от употребата на мацитентан при бременни жени. Проучванията с мацитентан при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора все още е неизвестен.

Има ограничени данни от употребата на тадалафил при бременни жени.

Yuvanci е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали активните вещества на Yuvanci се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на мацитентан и тадалафил в млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Yuvanci е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет при мъже

След третиране с мацитентан се наблюдава развитие на тестикуларна атрофия на каналчетата при мъжки животни (вж. точка 5.3). При пациенти, приемащи ERA, се наблюдава намаляване на броя на сперматозоидите. Мацитентан, подобно на други ERA, може да окаже неблагоприятно въздействие върху сперматогенезата при мъжете.

Две клинични проучвания с тадалафил не показват увреждане на фертилитета. Две последващи клинични проучвания показват, че този ефект е малко вероятен при хора, въпреки че при някои мъже е наблюдавано намаляване на концентрацията на сперматозоиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Yuvanci повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Може обаче да се появят нежелани реакции (напр. главоболие, хипотония), които могат да повлияят способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да са наясно как реагират на Yuvanci, преди да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции (настъпващи при лекуваните с Yuvanci пациенти) от данните на комбинираното двойносляпо/открито проучване A DUE са анемия/намаляване на хемоглобина (22,2%), оток/задържане на течности (17,3%) и главоболие (14,1%). В това проучване най-честото сериозно нежелано събитие е анемия (1,1 % или 2 пациента), следвано от сърцебиене, хипотония, интерменструално кървене, оток/задържане на течности и грип, всяко съобщавано при 1 пациент (0,5 %).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Представеният по-долу профил на безопасност се основава на данните за Yuvanci и на известния профил на безопасност на отделните компоненти мацитентан и тадалафил.

Данните за безопасността на Yuvanci са получени от двойно сляпо, активно контролирано клинично проучване фаза 3 (A DUE) и открито продължение при пациенти с БАХ. Общият брой на пациентите, получаващи Yuvanci, е 185 пациенти с медиана на експозиция на Yuvanci от 59,9 седмици.

Известните нежелани реакции на мацитентан и тадалафил, които не са наблюдавани в проучването A DUE, са включени в таблица 1 въз основа на информацията за предписване на отделните компоненти мацитентан и тадалафил.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас по MedDRA и по честота. Категориите по честота са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при пациенти с БАХ, лекувани с Yuvanci, мацитентан и/или тадалафил

Системо-органен клас	Нежелана(и) реакция(и)	Честота^a
Инфекции и инфестации	Бронхит ^b	Много чести
	Грип	Чести
	Инфекция на пикочните пътища	Чести
	Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
	Фарингит ^b	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия, намален хемоглобин ^b	Много чести
	Левкопения	Чести
	Тромбоцитопения ^a	Чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ^a (включително сърбеж ^r)	Чести
	Ангиедем ^a	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Синкоп	Много чести
	Мигрена ^a	Чести
	Гърчове ^d	Нечести
	Амнезия ^d	Нечести
	Инсулт ^d (включително хеморагични събития)	С неизвестна честота ^e
Нарушения на очите	Замъглено зрение	Чести
	Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (NAION) ^d	С неизвестна честота ^e
	Съдова оклузия на ретината ^d	С неизвестна честота ^e
	Дефект на зрителното поле ^d	С неизвестна честота ^e
	Централна серозна хориоретинопатия ^d	С неизвестна честота ^e
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус ^d	Нечести
	Внезапна загуба на слуха ^d	С неизвестна честота ^e
Сърдечни нарушения	Сърцебиене	Чести
	Тахикардия ^a	Чести
	Внезапна сърдечна смърт ^d	Нечести
	Миокарден инфаркт ^d	С неизвестна честота ^e
	Нестабилна стенокардия ^d	С неизвестна честота ^e
	Камерна аритмия ^d	С неизвестна честота ^e
Съдови нарушения	Зачервяване на кожата ^{a,ж}	Много чести
	Хипотония	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Назофарингит ^a (включително назална конгестия, синусова конгестия и ринит)	Много чести
	Епистаксис	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене ^a	Много чести
	Диспепсия ^a	Много чести
	Коремна дискомфорт ^a	Много чести
	Коремна болка ^a	Много чести
	Повръщане	Чести
	Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансаминази	Чести
	Обрив	Чести

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария ^г	Нечести
	Хиперхидроза ^г	Нечести
	Синдром на Stevens-Johnson ^г	С неизвестна честота ^с
	Ексофолиативен дерматит ^г	С неизвестна честота ^с
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия ^а	Много чести
	Болка в гърба ^а	Много чести
	Болка в крайник ^а	Много чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия ^г	Нечести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Засилено маточно кървене ^з	Чести
	Приапизъм ^г	Нечести
	Кръвоизлив от пениса ^г	Нечести
	Хематоспермия ^г	Нечести
	Удължени ерекции ^г	С неизвестна честота ^с
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток	Много чести
	Задръжка на течности ^и	Много чести
	Подуване на лицето	Чести
	Болка в гърдите	Чести

- ^а Когато една и съща нежелана реакция е наблюдавана при повече от един лекарствен продукт (т.е. мацитентан, тадалафил и Yuvanci), тя е представена в категорията с най-висока честота.
- ^б Не се наблюдава при Yuvanci в данните от двойносляпо проучване, но се съобщава при монотерапия с мацитентан.
- ^в Включва анемия, желязодефицитна анемия, анемия при хронично заболяване, намален хемоглобин, нормохромна анемия, панцитопения, анемия поради загуба на кръв и миелофиброза.
- ^г Сърбеж се наблюдава с мацитентан с честота „нечести“.
- ^д Не са наблюдавани при Yuvanci в данните от двойносляпо проучване, но се съобщават при монотерапия с тадалафил.
- ^е Събития, които не се съобщават в регистрационните проучвания и не могат да бъдат оценени от наличните данни. Нежеланите реакции са включени в таблицата в резултат на данни от постмаркетингови или клинични проучвания от употребата на тадалафил при лечение на еректилна дисфункция
- ^ж Включва зачервяване на кожата и горещи вълни.
- ^з Включва обилно менструално кървене, интерменструално кървене, полименорагия и вагинален кръвоизлив. Честота въз основа на експозицията при жени.
- ^и Включва периферен оток, периферно подуване, генерализиран оток, подуване, оток на костния мозък, задръжане на течности, подуване на ставите, оток, хиперволемиа и перикарден излив.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипотония

Хипотония се свързва с употребата на ERA, включително мацитентан. В двойнослепия период на проучването A DUE с Yuvanci при пациенти с БАХ честотата на хипотония е 7,5% в рамото с Yuvanci. Не се съобщават случаи на хипотония в рамената с мацитентан и тадалафил при монотерапия. Честотата на хипотония при Yuvanci в комбинираното двойно-сляпо/открито проучване е 6,5%.

В SERAPHIN, продължително двойно-сляпо проучване на мацитентан при пациенти с БАХ, хипотония се съобщава при 7,0% и 4,4% от пациентите в рамената съответно на мацитентан 10 mg монотерапия и плацебо.

Оток/задръжане на течности

Оток/задръжане на течности се свързва с употребата на ERA, включително мацитентан. В двойно-слепия период на проучването A DUE с Yuvanci при пациенти с БАХ честотата на оток/задръжане на течности е 20,6%, 14,3% и 15,9% съответно в рамената с Yuvanci, с мацитентан и тадалафил. Честотата на оток/задръжане на течности при Yuvanci в комбинираната двойно-сляпа/открита фаза е 17,3%.

В SERAPHIN честотата на нежеланите събития, свързани с оток, в рамената на лечение с мацитентан 10 mg монотерапия и плацебо е съответно 21,9% и 20,5%.

Лабораторни отклонения

Чернодробни аминотрансферази

В двойно-слепия период на проучването A DUE с Yuvanci при пациенти с БАХ честотата на повишени аминотрансферази $\geq 3 \times \text{ULN}$ е 1,0 % и 4,5 % съответно в рамената с Yuvanci и тадалафил. В рамото с мацитентан не се съобщава за повишение на аминотрансферази $\geq 3 \times \text{ULN}$. Честотата на повишени аминотрансферази $\geq 3 \times \text{ULN}$ е 3,4%, а честотата на повишени аминотрансферази $\geq 8 \times \text{ULN}$ е 1,1% за Yuvanci в комбинирания двойно-сляпа/открита фаза.

В проучването SERAPHIN честотата на повишение на аминотрансферазите (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ е 3,4% при монотерапия с мацитентан 10 mg и 4,5% при плацебо. Повишения $> 5 \times \text{ULN}$ възникват при 2,5% от пациентите на мацитентан 10 mg монотерапия спрямо 2% от пациентите на плацебо.

Намаление на хемоглобина и анемия

В двойно-слепия период на проучването A DUE с Yuvanci при пациенти с БАХ честотата на анемия е 18,7%, 2,9% и 2,3% съответно в рамената с Yuvanci, с мацитентан и тадалафил. Средното намаление от изходното ниво на концентрацията на хемоглобина на седмица 16 е по-голямо за Yuvanci в сравнение с мацитентан и тадалафил: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) и 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) съответно при Yuvanci, мацитентан и тадалафил. В комбинирания двойно-сляпа/открита фаза на проучването, лечението с Yuvanci е свързано с намаление на средната концентрация на хемоглобина с 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) от изходното ниво до седмица 47 (106 пациенти).

В SERAPHIN монотерапията с мацитентан 10 mg се свързва със средно понижение на хемоглобина от 1 g/dl (0,69 mmol/l) спрямо плацебо.

Бели кръвни клетки

В двойно-слепия/период на проучването A DUE с Yuvanci при пациенти с БАХ средното намаляване от изходното ниво на левкоцитите в седмица 16 е по-голямо при Yuvanci в сравнение с мацитентан и тадалафил – $1,4 \times 10^9/\text{l}$ при Yuvanci и $0,5 \times 10^9/\text{l}$ в рамената с мацитентан и тадалафил. В комбинирания двойно-сляпа/открита фаза на проучването лечението с Yuvanci е свързано с намаляване на средния брой левкоцити от $1,2 \times 10^9/\text{l}$ от изходното ниво до седмица 47 (106 пациенти).

В SERAPHIN монотерапията с мацитентан 10 mg се свързва с намаляване на средния брой левкоцити спрямо изходното ниво с $0,7 \times 10^9/\text{l}$ в сравнение с липсата на промяна при пациентите, лекувани с плацебо.

Тромбоцити

В двойно-слепия период на проучването A DUE с Yuvanci при пациенти с БАХ средното намаляване от изходното ниво на тромбоцитите в седмица 16 в рамото с Yuvanci е $16,2 \times 10^9/\text{l}$ в сравнение с $19,3 \times 10^9/\text{l}$ и $5,6 \times 10^9/\text{l}$ съответно в рамената с мацитентан и тадалафил. В комбинирания двойно-сляпа/открита фаза на проучването лечението с Yuvanci е свързано с намаляване на средния брой тромбоцити от $16,6 \times 10^9/\text{l}$ от изходното ниво до седмица 47 (104 пациенти).

В SERAPHIN монотерапията с мацитентан 10 mg се свързва с намаление от изходното ниво на средния брой тромбоцити с $17 \times 10^9/\text{l}$ в сравнение със средното намаление с $11 \times 10^9/\text{l}$ съответно при пациентите, лекувани с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Мацитентан е прилаган като единична доза до 600 mg на здрави доброволци. Наблюдавани са нежелани реакции на главоболие, гадене и повръщане. Тадалафил е прилаган като единична доза до 500 mg на здрави доброволци. Нежеланите реакции са подобни на тези, наблюдавани при по-ниски дози. Въз основа на данните за отделните компоненти е малко вероятно диализата да бъде ефективна. В случай на предозиране трябва да се предприемат стандартни поддържащи мерки според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихипертензивни средства, антихипертензивни средства при белодробна артериална хипертония АТС код: C02KX54

Механизъм на действие

Yuvanci е комбинирана терапия в една таблетка, която съдържа два перорални компонента с различни механизми на действие за подобряване на белодробната артериална хипертония: мацитентан, антагонист на ендотелиновия рецептор (ERA), и тадалафил, инхибитор на фосфодиестераза 5 (PDE5).

Мацицентантан е перорално активен мощен антагонист на ендотелиновите (ET) рецептори, активен както за ET_A, така и за ET_B рецепторите и приблизително 100 пъти по-селективен за ET_A в сравнение с ET_B *in vitro*. Мацицентан показва висок афинитет и продължително ангажиране на ET-рецепторите в гладкомускулните клетки на белодробната артерия. ET-1 и неговите рецептори (ET_A и ET_B) медираат различни ефекти като вазоконстрикция, фиброза, пролиферация, хипертрофия и възпаление. При болестни състояния като БАХ локалната система на ET се регулира възходящо и участва в съдовата хипертрофия и в увреждането на органите.

Тадалафил е мощен и селективен инхибитор на PDE5, ензимът, отговорен за разграждането на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP). Белодробната артериална хипертония се свързва с нарушено освобождаване на азотен оксид от съдовия ендотел и последващо намаляване на концентрациите на сGMP в гладката мускулатура на белодробните кръвоносни съдове. PDE5 е преобладаващата фосфодиестераза в белодробната васкулатура. Инхибирането на PDE5 от тадалафил увеличава концентрациите на сGMP, което води до релаксация на гладката мускулатура на белодробните съдове и вазодилатация на белодробното съдово легло.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Yuvanci е установена в многонационално, многоцентрово, двойно-сляпо, адаптивно, рандомизирано, активно контролирано проучване с паралелни групи (A DUE) при 187 пациенти с БАХ (FC II-III по C3O). Проучването има за цел да сравни ефикасността и безопасността на Yuvanci с всяка от монотерапиите с мацитентан или тадалафил. Пациентите с белодробно съдово съпротивление (PVR) от най-малко 240 dyn×s/cm⁵ са рандомизирани да

получават Yuvanci (мацитентан 10 mg и тадалафил 40 mg) (n=108), монотерапия с 10 mg мацитентан (n=35) или монотерапия с 40 mg тадалафил (n=44) веднъж дневно.

Пациентите, които не са приемали терапевтична доза PDE-5i на изходно ниво, получават 1-седмичен период на титриране на мацитентан 10 mg и тадалафил 20 mg.

Пациентите, които са получавали лечение по време на двойно-сляпото лечение (n=186), или не са лекувани дотогава (52,7%) със специфична за БАХ монотерапия, или са приемали ERA (17,2%) или инхибитор на PDE5 (30,1%). Включените пациенти имат идиопатична БАХ (50,5%), наследствена БАХ (4,8%), БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан (34,9%), или БАХ, свързана с вродено сърдечно заболяване (3,2%). Средната възраст е 50,2 години (диапазон 18-80), 20,4% от пациентите са на възраст ≥ 65 години, 22% са мъже и 61,8% са от европейската раса. Към момента на включване в проучването 51,1% от пациентите са с FC II по CЗО, а 48,9% са с FC III по CЗО.

Първичната крайна точка на проучването е промяната на PVR, изразена като съотношение на стойностите на Седмица 16 към стойностите на изходно ниво при пациенти с БАХ при сравнение на Yuvanci спрямо отделните монотерапии.

Основната вторична крайна точка е промяната на средното 6-минутно разстояние на ходене (6-minute walk distance, 6MWD) от изходното ниво до 16 седмици от терапията при пациенти с БАХ при сравнение на Yuvanci спрямо отделните монотерапии.

Хемодинамика

Лечението с Yuvanci води до статистически значим ефект от 0,71 (95% CI 0,61; 0,82, $p < 0,0001$), представляващ 29% намаление на PVR в сравнение с мацитентан, и 0,72 (95% CI 0,64; 0,80, $p < 0,0001$), представляващ 28% намаление на PVR в сравнение с тадалафил (Таблица 2). Постоянна ефикасност на Yuvanci по отношение на първичната крайна точка се наблюдава в подгрупите по възраст, пол, раса и изходен FC по CЗО. Освен това постоянна ефикасност се наблюдава при пациентите, които не са лекувани дотогава или са били изложени преди това на ERA или на инхибитор на PDE5.

Таблица 2: Промяна на PVR от изходното ниво до седмица 16 на лечението

	Нелекувани пациенти и пациенти с предходно лечение с ERA		Нелекувани пациенти и пациенти с предходно лечение с инхибитор на PDE-5	
	Мацитентан (n=35)	Yuvanci (n=70)	Тадалафил (n=44)	Yuvanci (n=86)
Изходни средни стойности на PVR (95% CI)	816 (683, 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749, 1020)
Намаление на средното PVR на Седмица 16 ($\text{dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5$) (95% CI)	-162 (-242, -82)	-371 (-471, -270)	-181 (-251, -111)	-385 (-468, -301)
Средногеометрична стойност на PVR (Седмица 16/ изходно ниво) (95% CI)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
Средногеометрични съотношения (95% CI)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-странна p-стойност		<0,0001		<0,0001

PVR=белодробна съдова резистентност; CI= доверителни интервали; n=брой пациенти.

Капацитет за физическо натоварване

Наблюдава се числено увеличение на 6MWD при Yuvanci в сравнение с мацитентан или тадалафил (Таблица 3).

Таблица 3: Промяна на средното 6MWD от изходното ниво до седмица 16 на лечението

	Нелекувани пациенти и пациенти с предходно лечение с ERA		Нелекувани пациенти и пациенти с предходно лечение с инхибитор на PDE-5	
	Мацитентан (n=35)	Yuvanci (n=70)	Тадалафил (n=44)	Yuvanci (n=86)
Изходни средни стойности (95% CI)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Промяна от изходното ниво на Седмица 16 (m) средна стойност (95% CI)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Средни разлики (95% CI)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-странна p-стойност		0,38		0,06

CI= доверителни интервали; 6MWD) 6-минутно разстояние на ходене; n=брой пациенти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Yuvanci във всички подгрупи на педиатричната популация при БАХ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Бионаличността на мацитентан и тадалафил, приложени като Yuvanci, е сравнима с тази при съвместното приложение на мацитентан 10 mg и тадалафил 40 mg поотделно. Биеквивалентността е установена след приложение на единична доза при здрави доброволци. Биеквивалентността на Yuvanci (10 mg мацитентан / 20 mg тадалафил) е установена и за отделните компоненти 10 mg мацитентан и 20 mg тадалафил.

Абсорбция

Когато Yuvanci (10 mg мацитентан/40 mg тадалафил) таблетка се прилага на здрави доброволци с храна с високо съдържание на мазнини, не се наблюдава ефект на храната върху фармакокинетиката на мацитентан, а AUC на тадалафил остава непроменена, докато C_{max} се увеличава с 45%. Това увеличение на C_{max} на тадалафил не се счита за клинично значимо.

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на мацитентан 10 mg и тадалафил 20 mg след приложение на таблетка Yuvanci (мацитентан 10 mg и тадалафил 20 mg) на здрави доброволци след прием на високо калорична храна с голямо съдържание на мазнини.

Мацитентан

Максимални плазмени концентрации на мацитентан се достигат около 9 часа след приложението.

Тадалафил

Тадалафил се абсорбира лесно след перорално приложение и средната максимална наблюдавана плазмена концентрация (C_{max}) се постига за медиана от около 2 часа след

приложението. Абсолютната бионаличност на тадалафил след перорално приложение не е определена.

Разпределение

Мацитентан

Мацитентан и неговият активен метаболит се свързват в голяма степен с плазмените протеини (> 99%), предимно с албумина и в по-малка степен с алфа1-киселия гликопротеин. Мацитентан и неговият активен метаболит АСТ 132577 се разпределят добре в тъканите, както показва привидният обем на разпределение (V_{ss}/F) от приблизително 50 l и 40 l съответно за мацитентан и АСТ 132577.

Тадалафил

Средният обем на разпределение е приблизително 77 l, което показва, че тадалафил се разпределя в тъканите. При терапевтични концентрации 94% от тадалафил в плазмата се свързва с протеините. Свързването с протеините не се влияе от нарушена бъбречна функция. По-малко от 0,0005% от приложената доза се открива в спермата на здрави доброволци.

Биотрансформация

Мацитентан

Мацитентан има четири основни метаболитни пътя. Оксидативното депропилиране на сулфамида води до получаване на фармакологично активен метаболит. Тази реакция зависи от системата на цитохром Р450 (CYP), главно CYP3A4 (приблизително 99%) с незначително участие на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активният метаболит циркулира в човешката плазма и може да допринесе за фармакологичния ефект. По други метаболитни пътища се получават продукти без фармакологична активност. При тези пътища CYP2C9 играе първостепенна роля с незначителен принос на CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4.

Тадалафил

Тадалафил се метаболизира предимно от изоформата CYP3A4. Основният циркулиращ метаболит е метилкатехол глюкуронид. Този метаболит е поне 13 000 пъти по-слабо активен от тадалафил за PDE5. Следователно не се очаква той да бъде клинично активен при наблюдаваните концентрации на метаболита.

Елиминиране

Мацитентан

Плазмените концентрации на мацитентан и неговия активен метаболит намаляват бавно, като видимият елиминационен полуживот е съответно около 16 часа и 48 часа. Мацитентан се екскретира само след екстензивен метаболизъм. Основният път на екскреция е чрез урината, като на него се падат около 50% от дозата.

Тадалафил

Средният перорален клирънс на тадалафил е 3,4 l/h, а средният полуживот е 24 часа при здрави лица.

Тадалафил се екскретира предимно като неактивни метаболити, главно с фецеса (приблизително 61% от дозата) и в по-малка степен с урината (приблизително 36% от дозата).

Линейност/нелинейност

Мацитентан

След многократно приложение, фармакокинетиката на мацитентан е пропорционална на дозата до и включително 30 mg.

Тадалафил

В дозовия диапазон от 2,5 до 20 mg експозицията на тадалафил (AUC) се увеличава пропорционално на дозата при здрави доброволци. В интервала от 20 mg до 40 mg се наблюдава по-малко от пропорционално увеличение на експозицията. При приложение на тадалафил 20 mg и 40 mg веднъж дневно плазмените концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 5 дни, а експозицията е приблизително 1,5 пъти по-голяма от тази след еднократна доза.

Проучвания на фармакокинетичните взаимодействия

В клинични дози мацитентан и тадалафил нямат известен ефект върху изоформите на CYP450 или транспортерите.

Мацигентан или тадалафил като субстрат на лекарствените транспортери:

Мацигентан не е субстрат на P-gp/MDR-1. Мацигентан и активният му метаболит не са релевантни субстрати на OATP1B1 и OATP1B3, но проникват в черния дроб чрез пасивна дифузия. Тадалафил е субстрат на P-gp.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на Yuvanci не е проучвана при пациенти с бъбречно увреждане.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане експозицията на мацитентан и неговия активен метаболит се увеличава съответно 1,3 и 1,6 пъти. Това увеличение не се счита за клинично значимо при монотерапия с мацитентан.

В клинични фармакологични проучвания при използване на еднократна доза тадалафил (5 до 20 mg) експозицията на тадалафил (AUC) приблизително се удвоява при лица с лека (креатининов клирънс 51 до 80 ml/min) или умерена степен (креатининов клирънс 31 до 50 ml/min) на бъбречно увреждане и при лица с терминален стадий на бъбречна болест на диализа. При пациенти на хемодиализа C_{max} е с 41% по-висока от тази, наблюдавана при здрави лица. Хемодиализата допринася незначително за елиминирането на тадалафил.

Yuvanci не се препоръчва при пациенти, подложени на диализа, или при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) поради повишена експозиция на тадалафил (AUC), липса на клиничен опит и липса на възможност за повлияване на клирънса чрез диализа (вж. точки 4.3 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на Yuvanci не е проучвана при пациенти с чернодробно увреждане.

Експозицията на мацитентан е намалена с 21%, 34% и 6%, а на активния метаболит - с 20%, 25% и 25% съответно при лица с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Това намаление не се счита за клинично значимо при монотерапия с мацитентан.

Експозицията на тадалафил (AUC) при лица с лека и умерена степен на чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh) е сравнима с експозицията при здрави лица, когато се прилага доза 10 mg. Съществуват ограничени клинични данни за безопасност на тадалафил при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас С по Child Pugh). Няма налични данни за прилагането на еднократна дневна доза тадалафил при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Пациенти с БАХ

Експозицията на мацитентан и неговия активен метаболит при пациенти с БАХ е приблизително 1,2 пъти и 1,3 пъти по-висока отколкото при здрави доброволци.

Експозицията на тадалафил при пациенти с БАХ е 1,3 пъти по-голяма отколкото при здрави лица.

Тези разлики не се считат за клинично значими.

Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на мацитентан и тадалафил при хора в старческа възраст или дължащи се на расова принадлежност или пол. Не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на тадалафил при пациенти с диабет.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани неклинични проучвания с Yuvanci. Неклиничните токсикологични данни се основават на резултатите от проучвания с мацитентан и тадалафил поотделно.

Мацицентан

При кучетата е наблюдавано задебеляване на интимата на коронарните артерии при 17 пъти по-висока експозиция от тази при хората след 4 до 39 седмици третиране. Поради специфичната за вида чувствителност и границата на безопасност, тази находка не се счита за относима при хора.

Мацицентан не е генотоксичен при стандартния набор от тестове *in vitro* и *in vivo*. Мацицентан не е фототоксичен *in vivo* след еднократна доза при експозиция до 24 пъти по-висока от тази при хора.

Проучванията за канцерогенност с продължителност 2 години не разкриват канцерогенен потенциал при експозиции 18 пъти и 116 пъти по-високи от експозицията при хора съответно при плъхове и мишки.

В проучвания за хронична токсичност с мъжки плъхове и кучета е наблюдавана дилатация на тестикуларните каналчета с граници на безопасност съответно 11,6 и 5,8. Дилатацията на каналчетата е напълно обратима. След 2-годишно третиране при плъхове е наблюдавана атрофия на тестикуларните каналчета при 4 пъти по-голяма експозиция от тази при хора. Хипосперматогенеза е наблюдавана в проучването за канцерогенност през целия живот при плъхове и в проучванията за токсичност при многократно прилагане при кучета при експозиции, които осигуряват граници на безопасност от 9,7 при плъхове и 23 при кучета. Границите на безопасност за фертилитет са 18 за мъжки и 44 за женски плъхове.

Мацицентан е тератогенен при зайци и плъхове при всички изпитвани дози. И при двата вида са наблюдавани сърдечносъдови увреждания и нарушения в срастването на мандибуларната дъга.

Приложението на мацитентан на женски плъхове от късната бременност и хода на целия период на кърмене при експозиция на майката 5 пъти по-висока от експозицията при хора, води до намалена преживяемост на малките и увреждане на репродуктивните способности на потомството, което е било с експозиция на мацитентан по време на късния интраутеринен живот и чрез млякото през периода на лактация.

Третирането на ювенилни плъхове от ден 4 до ден 114 след раждането предизвиква намалено наддаване на телесно тегло, което води до вторични ефекти върху развитието (забавяне на десцензуса на тестисите, обратимо намаляване на дължината на дългите кости, удължаване на естралния цикъл). При експозиции 7 пъти по-големи от тези при хора са наблюдавани увеличени пре- и постимплантационни загуби, намален среден брой на малките и намалено тегло на тестисите и епидидимите. Атрофия на тестикуларните каналчета и ефекти върху репродуктивните променливи и морфологията на сперматозоидите са наблюдавани при експозиции 3,8 пъти по-високи от експозицията при хора.

Тадалафил

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хидроксипропилцелулоза
Частично заместена хидроксипропилцелулоза (E463a)
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат (E470b)
Микрокристална целулоза (E460i)
Полисорбат 80 (E433)
Повидон (E1201)
Натриев нишестен гликолат
Натриев лаурилсулфат

Yuvanci 10 mg/20 mg филмово покритие

Хипромелоза
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)
Лактоза монохидрат
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg филмово покритие

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E1518)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Yuvanci 10 mg/20 mg филмирани таблетки

30 × 1 филмирани таблетки в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози с включен сушител. Слойт в контакт с продукта е от полиетилен без сушител.

Yuvanci 10 mg/40 mg филмирани таблетки

30 × 1 филмирани таблетки в алуминиеви перфорирани блистери с единични дози с включен сушител. Слойт в контакт с продукта е от полиетилен без сушител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: XXXX

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка страна членка, в която Yuvanci е на пазара, на всички пациенти, които се очаква да използват Yuvanci, ще се предостави следния обучителен материал:

- Карта на пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuvanci 10 mg/20 mg филмирани таблетки
мацитентан/тадалафил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан и 20 mg тадалафил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
30 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1859/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuvanci 10 mg/20 mg филмирани таблетки
мацитентан/тадалафил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag Int

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuvanci 10 mg/40 mg филмирани таблетки
мацитентан/тадалафил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан и 40 mg тадалафил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
30 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1859/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuvanci 10 mg/40 mg филмирани таблетки
мацитентан/тадалафил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag Int

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Карта на пациента

Страница 1

За лечение на белодробна артериална хипертония Тази карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да знаете при лечението с Yuvanci. Носете тази карта винаги със себе си и я показвайте на всеки лекар, полагащ медицински грижи за Вас. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg мацитентан/тадалафил филмирани таблетки	Важно е да съобщите незабавно на предписващия лекар за бременност или за всякакви нежелани реакции, които могат да възникнат по време на лечението с Yuvanci. Център на лечение: Име на предписващия лекар: Телефон на предписващия лекар:
--	---

Страница 2

Страница 3

Бременност Yuvanci може да увреди развитието на плода. Поради това не трябва да приемате Yuvanci, ако сте бременна, и не трябва да забременявате, докато приемате Yuvanci. Освен това, ако страдате от белодробна артериална хипертония, настъпването на бременност може сериозно да влоши симптомите на Вашето заболяване.	Контрацепция Трябва да използвате надеждна форма за предпазване от забременяване (контрацепция), докато приемате Yuvanci. Не забравяйте да обсъдите всички въпроси, които може да имате, с Вашия лекар. Трябва да си направите тест за бременност преди започване на лечението с Yuvanci и всеки месец по време на лечението, дори и ако смятате, че не сте бременна.
--	---

Страница 4

Страница 5

Подобно на други лекарства от този клас, Yuvanci може да окаже въздействие върху черния дроб. Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди започване на лечението с Yuvanci и по време на лечението, за да провери дали черният Ви дроб функционира правилно. Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира правилно, включват: • гадене (позиви за повръщане) • повръщане • треска (висока температура) • болка в стомаха (корема) • жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите) • тъмен цвят на урината • сърбеж по кожата • летаргия или умора (необичайна отпадналост или изтощение) • грипозодобен синдром (болки в ставите и мускулите с повишена температура)	Ако забележите някой от тези признаци, незабавно уведомете Вашия лекар. Ако имате някакви въпроси относно Вашето лечение, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
---	--

Страница 6

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Yuvanci 10 mg/20 mg филмирани таблетки
Yuvanci 10 mg/40 mg филмирани таблетки
мацитентан/тадалафил (macitentan/tadalafil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Yuvanci и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yuvanci
3. Как да използвате Yuvanci
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yuvanci
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Yuvanci и за какво се използва

Yuvanci съдържа две активни вещества, мацитентан и тадалафил. Мацитентан принадлежи към клас лекарства, наречени антагонисти на ендотелиновите рецептори (ERA). Тадалафил принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE5i).

Yuvanci се използва при възрастни за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) клас II или клас III по Световната здравна организация (СЗО). Използва се като алтернатива на приема на мацитентан и тадалафил като отделни таблетки.

БАХ представлява високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръвта от сърцето към белите дробове (белодробните артерии). При хората с БАХ тези артерии се стесняват, така че сърцето трябва да работи по-усилено, за да изпомпва кръв през тях. Това кара хората да се чувстват уморени, замаяни и да изпитват недостиг на въздух. Класът отразява сериозността на заболяването: пациентите с БАХ клас II имат леко ограничение на физическата активност, а тези с клас III - значително ограничение на физическата активност.

Yuvanci разширява белодробните артерии, което улеснява изпомпването на кръвта от сърцето през тях. Това понижава кръвното налягане, облекчава симптомите, води до подобрена физическа активност и подобрява хода на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Yuvanci

Не приемайте Yuvanci:

- ако сте алергични към мацитентан, тадалафил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте имали сърдечен пристъп през последните 90 дни.
- ако сте бременна или бихте могла да забременеете, защото не използвате надежден метод за предпазване от забременяване (контрацепция). Вижте точка 2 „Бременност и кърмене“.

- ако кърмите. Вижте точка 2 „Бременност и кърмене“.
- ако имате тежко чернодробно заболяване или имате много високи нива на чернодробни ензими в кръвта. Говорете с Вашия лекар, който ще реши дали това лекарство е подходящо за Вас.
- имате много ниско кръвно налягане (90/50 mmHg).
- приемате нитрати или риоцигуат. Вижте точка 2 „Други лекарства и Yuvanci“.
- някога сте имали неартериитна предна исхемична оптична невропатия (NAION)), заболяване, описвано още като „инсулт на окото“, загуба на зрение поради намален приток на кръв към окото.

Ако нещо от горните се отнася до Вас, **трябва да кажете на Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Ще имате нужда от лабораторни изследвания преди да използвате Yuvanci и по време на лечението, както са назначени от Вашия лекар:

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще поиска да направите тест за бременност преди да започнете да приемате Yuvanci и редовно (веднъж месечно) по време на лечението. Вижте точка 2 „Бременност и кърмене“.

Вашият лекар ще вземе кръв, за да изследва:

- дали черният Ви дроб функционира добре
- дали имате анемия (намален брой червени кръвни клетки)

Yuvanci може да предизвика увеличение на чернодробни ензими (протеини), което може да бъде признак за нарушение на функцията на черния Ви дроб. Други признаци, че черният Ви дроб не функционира добре, включват следните симптоми:

- позиви за повръщане (гадене)
- повръщане
- повишена температура
- болки в стомаха (корема)
- пожълтяване на кожата и бялото на очите (жълтеница)
- тъмно оцветена урина
- сърбеж на кожата
- необичайна умора или изтощение (летаргия или умора)
- грипоподобен синдром (болка в ставите и мускулите с повишена температура)

Ако забележите някои от тези признаци по време на лечението с Yuvanci, **трябва да кажете веднага на Вашия лекар.**

Yuvanci може да причини анемия (ниски нива на червените кръвни клетки). Ако развиете нещо от следните, които може да са симптоми на анемия, **кажете на Вашия лекар:**

- замаяност
- умора
- усещане за общо неразположение
- слабост
- учестена сърдечна дейност
- сърцебиене (силен сърдечен ритъм, който може да е бърз или неравномерен)
- бледост

Преди да приемете таблетките, кажете на Вашия лекар, ако имате

- никакви сърдечносъдови (свързани със сърцето и кръвоносните съдове) заболявания, различни от белодробната хипертония, включително:
 - заболяване на аортната и митралната клапа (проблеми с клапите в сърцето, които могат да повлияят кръвния поток)

- свиване на перикарда (състояние, при което перикардът, торбичката около сърцето, се стяга, като така влияе на способността на сърцето да функционира правилно)
- рестриктивна или конгестивна кардиомиопатия (заболяване, при което сърдечният мускул става нееластичен или слаб, което води до проблеми с ефективното изпомпване на кръвта)
- левокамерна дисфункция (заболяване, при което лявата страна на сърцето изпитва затруднения да изпомпва ефективно кръв към останалите части на тялото)
- аритмии (неправилен сърдечен ритъм)
- исхемична болест на сърцето (сърдечно заболяване, причинено от стесняване или запушване на кръвоносните съдове, снабдяващи сърдечния мускул)
- неконтролирана хипертония (високо кръвно налягане, което не се контролира адекватно).
- проблеми с Вашето кръвно налягане, като например значително понижаване на кръвното налягане при изправяне или когато кръвното налягане е постоянно по-ниско от нормалното.
- всяко наследствено заболяване, което причинява увреждане на ретината (светочувствителната мембрана в задната част на окото)
- тежък проблем с черния дроб
- тежък проблем с бъбреците.

Ако имате проблеми с бъбреците, говорете с Вашия лекар преди да използвате Yuvanci. Може да сте изложени на риск от получаване на ниско кръвно налягане и анемия по време на лечение с Yuvanci.

При пациенти с белодробна венооклузивна болест (запушване на белодробни вени), употребата на лекарства за лечение на БАХ, включително Yuvanci, може да доведе до белодробен оток (натрупване на течност в белите дробове). **Трябва да кажете веднага на Вашия лекар**, ако имате признаци на белодробен оток при използване на Yuvanci като

- внезапно, значително засилване на задуха
- кашлица
- умора при усилие
- затруднено дишане, когато лежите на ниско.

Преди да приемете Yuvanci, **кажете на Вашия лекар**, ако имате деформация на пениса като:

- ангулация - състояние, при което пенисът се изкривява, което може да се дължи на кавернозна фиброза (образуване на определени тъкани в пениса).
- Болест на Пейрони - състояние при възрастни мъже, при което се усеща "плака" от съединителна тъкан, придружена от изкривяване на пениса.
- или заболяване, което може да Ви предразположи към приапизъм (продължителна и болезнена ерекция, която може да настъпи без сексуална стимулация), като аномалии на червените кръвни клетки (сърповидоклетъчна анемия), рак на костния мозък (множествен миелом) или рак на кръвните клетки (левкемия).

Ако по време на лечението с Yuvanci получите ерекция с продължителност 4 или повече часа, **незабавно потърсете медицинска помощ**.

Зрителни нарушения и внезапна загуба на зрение възникват по време на употреба на тадалафил и инхибитори на PDE5. Ако получите внезапно намаление или загуба на зрение или зрението Ви се промени или замъгли по време на лечението, спрете приема на Yuvanci и **се свържете незабавно с Вашия лекар**.

Намаление или внезапна загуба на слуха се наблюдават при някои пациенти, приемащи тадалафил. Въпреки че не е известно дали събитието е пряко свързано с тадалафил, ако получите намаление или внезапна загуба на слуха, **свържете се незабавно с Вашия лекар**.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18 години, защото Yuvanci не е изследван при деца.

Други лекарства и Yuvanci

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не приемайте Yuvanci, ако се лекувате с някое от следните лекарства:

- риоцигуат (лекарство, използвано за лечение на БАХ и хронична тромбоемболична белодробна хипертония)
- нитрати като нитроглицерин, изосорбид и амилнитрит (за болка в гърдите)

Моля, говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства, включващи:

Лекарства, които могат да намалят ефективността на Yuvanci чрез намаляване на количеството му в кръвта, включително:

- жълт кантарион (билков препарат, използван за лечение на депресия)
- фенитоин или карбамазепин (лекарства, използвани за лечение на гърчове) рифампицин (антибиотик, използван за лечение на инфекции)

Лекарства, които могат да повишат риска от нежелани реакции на Yuvanci, включително:

- кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин, еритромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции)
- ритонавир, саквинавир (използвани за лечение на ХИВ инфекции)
- доксазозин (използван за лечение на високо кръвно налягане или проблеми с простатата)
- нефазодон (използван за лечение на депресия)
- кетоконазол (освен когато се използва под формата на шампоан), флуконазол, итраконазол, миконазол, вориконазол (лекарства, използвани срещу гъбични инфекции)
- амиодарон (за контрол на сърдечния ритъм)
- циклоспорин (използван за предотвратяване на отхвърляне на орган след трансплантация) дилтиазем, верапамил (за лечение на високо кръвно налягане или специфични проблеми със сърцето)
- простациклин и подобни лекарства като епопростенол и илопрост (използван за лечение на БАХ, разрастване на съединителна тъкан в белите дробове и запушване на артериите)

Yuvanci с храна и алкохол

Ако приемате пиперин като хранителна добавка, това може да промени начина, по който организмът реагира на някои лекарствени продукти, включително Yuvanci. Моля, в такъв случай се консултирайте с Вашия лекар или фармацевт.

Консумацията на алкохол може временно да понижи кръвното Ви налягане. Ако сте приели или планирате да приемете Yuvanci, избягвайте прекомерната консумация (над 5 единици алкохол), тъй като това може да увеличи риска от замаяност при изправяне.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Yuvanci не трябва да се приема по време на бременност, тъй като може да увреди нероденото бебе. Вижте точка 2 „Не приемайте Yuvanci“.

- Ако е възможно да забременеете, използвайте надеждна форма на предпазване от забременяване (контрацепция), докато приемате Yuvanci. Посъветвайте се с Вашия лекар относно контрацепцията.
- Не приемайте Yuvanci, ако сте бременна или планирате да забременеете.
- Ако забременеете или мислите, че може да сте бременна, докато приемате Yuvanci или скоро след спирането му (до 1 месец), **незабавно се обърнете към Вашия лекар.**

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще поиска да направите тест за бременност, преди да започнете да приемате Yuvanci и редовно (веднъж месечно), докато приемате Yuvanci.

Не е известно дали Yuvanci преминава в кърмата. Не кърмете, докато приемате Yuvanci. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако планирате да кърмите. Вижте точка 2 „Не приемайте Yuvanci“.

Фертилитет

Yuvanci може да причини намаляване на броя на сперматозоидите при мъжете. Говорете с Вашия лекар, ако планирате да имате деца.

Шофиране и работа с машини

Yuvanci може да предизвика нежелани реакции като главоболие и ниско кръвно налягане (изброени в точка 4), а симптомите на белодробната артериална хипертония могат също да влошат способността Ви да шофирате. Проверете внимателно как реагирате на Yuvanci, преди да шофирате или да работите с каквито и да било машини.

Yuvanci съдържа лактоза монохидрат и натрий

- Yuvanci съдържа лактоза монохидрат. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да вземете това лекарство.
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Yuvanci

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Yuvanci е една таблетка 10 mg/40 mg веднъж дневно. В някои ситуации Вашият лекар може да реши да започнете с по-ниска доза от 10 mg/20 mg веднъж дневно. Това позволява на организма Ви да се приспособи към новото лекарство. Ако понасяте добре това, тогава Вашият лекар ще увеличи дозата до дозата от една таблетка от 10 mg/40 mg веднъж дневно.

Глътнете цялата таблетка с чаша вода. Не дъвчете и не чупете таблетката. Можете да приемате Yuvanci със или без храна. Най-добре е да приемате таблетката по едно и също време всеки ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Yuvanci

Свържете се незабавно с Вашия лекар или фармацевт. Може да получите някои от нежеланите реакции, описани в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете Yuvanci

Ако забравите да приемете Yuvanci, вземете дозата веднага щом си спомните, след което продължете да приемате таблетките си в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Yuvanci

Yuvanci е лечение, което ще трябва да продължите да приемате, за да контролирате своята БАХ. Не спирайте приема на Yuvanci, освен ако не сте се уговорили за това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Изброените по-долу нежелани реакции са наблюдавани при Yuvanci или са съобщени преди това при употреба на активните вещества (мацитентан или тадалафил) в Yuvanci и могат да се появят и при Yuvanci.

Ако получите някоя от следните нежелани реакции, спрете приема на лекарството и потърсете незабавно медицинска помощ:

- сериозни алергични реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)
 - Симптомите включват подуване около очите, лицето, устните, езика или гърлото, което може да бъде животозастрашаващо, ако подуването на гърлото запуши дихателните пътища. Ако по време на лечението с Yuvanci почувствате някой от тези симптоми, незабавно потърсете медицинска помощ.
- болка в гърдите (може да засегне до 1 на 10 души)
 - Ако получите болка в гърдите по време на лечение с Yuvanci, потърсете незабавна медицинска помощ. Не използвайте нитрати за лечение на симптомите си.
- приапизъм, продължителна и възможно болезнена ерекция, която може да настъпи без сексуална стимулация (може да засегне до 1 на 100 души)
 - Ако получите ерекция, продължаваща повече от 4 часа, по време на лечението с Yuvanci, потърсете незабавна медицинска помощ.
- внезапна загуба на зрение или променено, замъглено, размазано централно зрение или внезапна загуба на зрение. (Не е известно колко често хората може да са засегнати от тези нежелани реакции).
 - Ако получите някоя от тези нежелани реакции по време на лечението с Yuvanci, потърсете незабавна медицинска помощ.

Другите нежелани реакции включват

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- оток/задръжка на течности (подуване), особено на глезените и стъпалата
- главоболие
- анемия (нисък брой червени кръвни клетки) или намален хемоглобин (протеинът в червените кръвни клетки, който разнося кислорода в организма)
- гадене (позиви за повръщане)
- диспепсия (нарушено храносмилане)
- коремна болка
- коремен дискомфорт
- назофарингит (възпаление на гърлото и носа)
- бронхит (възпаление на дихателните пътища)
- миалгия (мускулни болки)
- болка в гърба
- болка в краката и ръцете
- зачервяване на кожата

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- повръщане (позиви за повръщане)
- гастроэзофагеална рефлуксна болест (киселинен рефлукс)
- синкоп (припадане)
- мигрена
- инфлуенца (грип)
- инфекция на пикочните пътища (инфекция на частите в тялото, които събират и отделят урина)
- инфекция на дихателните пътища (инфекция на дихателната система, инфекция в гърдите или носа, синусите или гърлото, простуда)
- фарингит (възпаление на гърлото)
- епистаксис (кървене от носа)
- сърцебиене (ускорена или неритмична сърдечна дейност)
- тахикардия (ускорена сърдечна дейност)
- повишени нива на чернодробните ензими, които се доказват с изследвания на кръвта)
- левкопения (ниски нива на белите кръвни клетки)
- тромбоцитопения (ниски нива на тромбоцитите, компоненти, които помагат за съсирването на кръвта)
- хипотония (ниско кръвно налягане)
- размазано зрение
- засилено маточно (свързано с матката) кървене
- обрив
- свръхчувствителност (алергични реакции), включително сърбеж

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- гърчове
- преходна амнезия (временна загуба на паметта)
- внезапна сърдечна смърт (когато сърцето неочаквано престане да бие, което води до загуба на съзнание и смърт)
- уртикария (копривна треска)
- хиперхидроза (прекомерно изпотяване)
- кръвоизлив от пениса (кървене от пениса)
- хематоспермия (кръв в спермата и/или урината)
- тинитус (звънтене в ушите)
- хематурия (кръв в урината)

С неизвестна честота (не може да бъде оценена)

- инсулт
- миокарден инфаркт (сърдечен пристъп)
- нестабилна стенокардия (болка в гърдите)
- камерна аритмия (нарушен сърдечен ритъм, който възниква в долните кухини на сърцето)
- синдром на Стивънс-Джонсън (тежък обрив с мехури и обелване на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи)
- ексфолиативен дерматит (лющене или белене на кожата)
- съдова оклузия на ретината (кръвен съсирек в кръвоносните съдове на очите, което може да причини размазано зрение или слепота)
- дефект на зрителното поле
- внезапна загуба на слуха

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yuvanci

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Yuvanci

Активни вещества: мацитентан и тадалафил.

Всяка филмирана таблетка от 10 mg/20 mg съдържа 10 mg мацитентан и 20 mg тадалафил.

Всяка филмирана таблетка от 10 mg/40 mg съдържа 10 mg мацитентан и 40 mg тадалафил.

Други съставки:

Ядро на таблетката

Хидроксипропилцелулоза

Частично заместена хидроксипропилцелулоза (E463a)

Лактоза монохидрат (вижте точка 2 „Yuvanci съдържа лактоза“)

Магнезиев стеарат (E470b)

Микрокристална целулоза (E460i)

Полисорбат 80 (E433)

Повидон (E1201)

Натриев нишестен гликолат (вижте точка 2 „Yuvanci съдържа натрий“)

Натриев лаурилсулфат

Филмираща обвивка

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Титанов диоксид (E171)

Триацетин (E1518)

Талк (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg филмирани таблетки съдържат също и червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Yuvanci и какво съдържа опаковката

Yuvanci 10 mg/20 mg филмирани таблетки са розови продълговати таблетки с вдлъбнато релефно означение „MT“ от едната страна и „1020“ от другата страна. Yuvanci 10 mg/20 mg се доставя като 30 × 1 филмирани таблетки в алуминиев перфориран блистер с единични дози с включен сушител.

Yuvanci 10 mg/40 mg филмирани таблетки са бели до почти бели продълговати таблетки с вдлъбнато релефно означение „MT“ от едната страна и „1040“ от другата страна. Yuvanci

10 mg/40 mg се доставя като 30 × 1 филмирани таблетки в алуминиев перфориран блистер с единични дози с включен сушител.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.