

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety

Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu.

Pomocná látka (pomocné látky) se známým účinkem

Jedna 10mg/20mg potahovaná tableta obsahuje přibližně 147 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Jedna 10mg/40mg potahovaná tableta obsahuje přibližně 253 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety

Růžové, podlouhlé potahované tablety o rozměrech 13 mm × 6 mm s vyraženým označením „1020“ na jedné straně a „MT“ na druhé straně.

Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety

Bílé až bělavé, podlouhlé potahované tablety o rozměrech 15 mm × 7 mm s vyraženým označením „1040“ na jedné straně a „MT“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Yuvanci je indikován jako substituční terapie k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých pacientů s funkční třídou II až III dle WHO, kteří jsou již léčeni kombinací macitentanu a tadalafilu podávanými souběžně ve formě samostatných tablet.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu může zahájit a monitorovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Yuvanci je jedna 10mg/40mg tableta užívaná perorálně jednou denně.

- U pacientů, kteří jsou v současné době léčeni 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu ve formě samostatných tablet, použijte tabletu přípravku Yuvanci 10 mg/40 mg
- U pacientů, kteří jsou v současné době léčeni 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu ve formě samostatných tablet, použijte tabletu přípravku Yuvanci 10 mg/20 mg. Dávku lze podle snášenlivosti zvýšit na 10/40 mg jednou denně.

Přípravek Yuvanci se má užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá dávku přípravku Yuvanci, má ji užít co nejdříve a další dávku pak užít v pravidelném plánovaném čase. Pokud byla dávka vynechána, pacient nemá užít dvě dávky ve stejný čas.

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Užívání přípravku Yuvanci se nedoporučuje u pacientů podstupujících dialýzu ani u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba dávku upravovat (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Yuvanci je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, s cirhózou nebo bez ní (třída C dle Childa a Pugh) nebo s jaterními aminotransferázami klinicky významně zvýšenými na více než 3násobek horní hranice normálu ($> 3 \times \text{ULN}$); (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B dle Childa a Pugh) není potřeba dávku upravovat (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Yuvanci u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla hodnocena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

Potahované tablety nelze lámat a mají se polykat celé a zapíjet vodou, s jídlem nebo bez jídla. Vliv lámání nebo drcení nebyl zkoumán.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kteroukoli z léčivých látek nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní infarkt myokardu během posledních 90 dní.
- Těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Ženy ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater, s cirhózou nebo bez ní (třída C dle Childa a Pugh) (viz body 4.2 a 4.4).
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (viz body 4.2 a 4.4).

- Závažná hypotenze (< 90/50 mmHg).
- Souběžné podávání s nitráty nebo stimulatory guanylátacyklázy (jako je riociguát, viz bod 4.5).
- Pacienti s neareritickou formou přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jaterní funkce

S PAH a antagonisty endothelinového receptoru (ERA) byly spojeny zvýšené hodnoty jaterních aminotransferáz (AST a ALT) (viz bod 4.8). Přípravek Yuvanci je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, s cirhózou nebo bez ní (třída C dle Childa a Pugh) nebo se zvýšenými hodnotami jaterních aminotransferáz na více než 3násobek horní hranice normálu ($> 3 \times \text{ULN}$). Před zahájením léčby přípravkem Yuvanci se mají provést testy jaterních enzymů (viz body 4.2 a 4.3).

Pacienti se mají sledovat s ohledem na známky poruchy funkce jater a doporučuje se monitorovat hodnoty ALT a AST každý měsíc. Pokud se objeví přetrvávající, nevysvětlené, klinicky významné zvýšení hladin aminotransferáz nebo pokud je zvýšení doprovázeno zvýšením bilirubinu na $> 2 \times \text{ULN}$ nebo klinickými příznaky poškození jater (např. žloutenka), je nutno léčbu přípravkem Yuvanci ukončit.

U pacientů, kteří neměli klinické známky poškození jater, lze opětovné nasazení přípravku Yuvanci zvážit poté, co se hladiny jaterních enzymů vrátí do normálního rozmezí. Doporučuje se porada s hepatologem.

Používání u žen ve fertilním věku

Léčbu přípravkem Yuvanci lze u žen ve fertilním věku zahájit pouze, pokud se ověří nepřítomnost těhotenství, poskytne se příslušné poučení o antikoncepci a používá se spolehlivá antikoncepce (viz body 4.3 a 4.6). Ženy nemají otěhotnět 1 měsíc po ukončení léčby přípravkem Yuvanci. Během léčby přípravkem Yuvanci se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test, aby bylo možno těhotenství zjišťovat včas.

Koncentrace hemoglobinu

S antagonisty endothelinového receptoru (ERA) včetně macitentanu se spojuje pokles koncentrací hemoglobinu (viz bod 4.8). V placebem kontrolovaných studiích nebyly poklesy koncentrace hemoglobinu související s macitentanem progresivní, stabilizovaly se po prvních 4 až 12 týdnech léčby a během chronické léčby byly nadále stabilní. U macitentanu a jiných antagonistů endothelinového receptoru byly hlášeny případy anemie vyžadující transfuzi krvinek. Zahájení léčby přípravkem Yuvanci u pacientů s těžkou anémií se nedoporučuje. Doporučuje se změření koncentrací hemoglobinu před zahájením léčby přípravkem Yuvanci a testy během léčby opakovat podle klinických indikací.

Plicní venookluzivní nemoc

U vazodilatačních látek (zejména prostacyklinů) byly při jejich použití u pacientů s plicní venookluzivní nemocí hlášeny případy plicního edému. Pokud se tedy při podávání přípravku Yuvanci pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutno zvážit možnost plicní venookluzivní nemoci. Jelikož o podávání přípravku Yuvanci pacientům s venookluzivní chorobou neexistují žádné klinické údaje, podávání přípravku Yuvanci takovým pacientům se nedoporučuje.

Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a jiných inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku, včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), a případy NAION. Většina případů CSCR odezněla spontánně po ukončení léčby tadalafillem. Pokud jde o NAION, analýzy observačních údajů naznačují

zvýšené riziko akutního NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po expozici tadalafilu nebo jiným inhibitorům PDE5. Všichni pacienti užívající přípravek Yuvanci mají být poučeni, aby v případě náhlé poruchy zraku, zhoršení zrakové ostrosti a/nebo zkráceného vidění přestali přípravek Yuvanci užívat a ihned se poradili s lékařem (viz bod 4.3). Pacienti se známými dědičnými degenerativními poruchami sítnice, včetně retinitis pigmentosa, nebyli do klinických studií zařazováni, použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

Zhoršení nebo náhlá ztráta sluchu

Po použití tadalafilu byly hlášeny případy náhlé ztráty sluchu. I když v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (jako je věk, diabetes, hypertenze, ztráta sluchu v anamnéze a související choroby pojivové tkáně), je nutno pacienty poučit, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu ihned vyhledali lékařskou pomoc.

Priapismus a anatomické deformace penisu

U mužů léčených inhibitory PDE5 byl hlášen priapismus. Pacienti s erekcí trvající 4 hodiny nebo déle musí být poučeni, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc. Pokud se priapismus neléčí ihned, může dojít k poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence. Přípravek Yuvanci se musí používat s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, fibróza kavernózního tělesa nebo Peyronieho choroba) nebo u pacientů se stavy predisponujícími k priapismu (jako je srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Porucha funkce ledvin

S používáním přípravku Yuvanci u pacientů podstupujících dialýzu nejsou žádné zkušenosti, proto se přípravek Yuvanci u této populace nedoporučuje. Používání přípravku Yuvanci u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin může být během léčby macitentanem vyšší riziko hypotenze a anémie. Proto se má během užívání přípravku Yuvanci zvážit sledování krevního tlaku a hemoglobinu.

Interakce

Používání přípravku Yuvanci je třeba se vyhnout u pacientů chronicky užívajících silné induktory CYP3A4 a nedoporučuje se u pacientů souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A4. Opatrnosti je třeba, pokud se přípravek Yuvanci podává souběžně se středně silnými inhibitory CYP3A4 a CYP2C9 (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární onemocnění

Používání přípravku Yuvanci se nedoporučuje u pacientů s kterýmkoli z následujících kardiovaskulárních stavů, protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

- klinicky významné onemocnění aorty a mitrální chlopně
- perikardiální konstriktace
- restriktivní nebo městnavá kardiomyopatie
- významná dysfunkce levé komory
- život ohrožující arytmie
- symptomatická ischemická choroba srdeční
- nekontrolovaná hypertenze.

Tadalafil má systémové vazodilatační vlastnosti, které mohou vést k přechodným poklesům krevního tlaku. Lékaři musí pečlivě zvážit, zda jejich pacienti s určitými základními onemocněními, jako je závažná obstrukce výtoky z levé komory, deplece tekutin, autonomní hypotenze nebo pacienti s klidovou hypotenzí, nemohou být takovými vazodilatačními účinky nepříznivě ovlivněni.

U pacientů, kteří užívají alfa₁ blokátory, může někdy souběžné podávání tadalafilu vést k symptomatické hypotenzi. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Yuvanci a doxazosinu.

V dvojité zaslepené části studie A DUE byly během jednoho měsíce od zahájení léčby přípravkem Yuvanci u pacientů ve věku nad 65 let, kteří před tím nebyli léčeni specifickými léčivými na PAH, hlášeny příhody srdečního selhání ($n = 4$). Dva ze čtyř případů se upravily během léčby, zatímco zbývajících dva pacienti léčbu vysadili z důvodu jiných nežádoucích účinků [nově stanovená diagnóza plicní vaskulární nemoci (vyloučení podle protokolu studie) a anémie].

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Yuvanci obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se známými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Yuvanci

Silné induktory CYP3A4

Silné induktory CYP3A4, včetně rifampicinu, třezalky tečkované, karbamazepinu a fenytoinu mohou snižovat účinnost přípravku Yuvanci. Souběžnému užívání přípravku Yuvanci je nutno se vyhnout.

Rifampicin (600 mg denně) snížil expozici macitentanu v rovnovážném stavu o 79 %, ale expozici aktivnímu metabolitu neovlivňoval.

Rifampicin (600 mg denně) snížil AUC tadalafilu o 88 % a $C_{\max}$ o 46 % v porovnání s hodnotami AUC a $C_{\max}$ pro tadalafil samotný (10 mg).

Silné inhibitory CYP3A4

Kombinace přípravku Yuvanci se silnými inhibitory CYP3A4, jako je itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir a sachinavir, se nedoporučuje.

Ketokonazol (400 mg jednou denně) zvýšil expozici macitentanu přibližně 2krát. Expozice aktivnímu metabolitu macitentanu se snížila o 26 %.

Ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici tadalafilu (10 mg) po jedné dávce (AUC) 2krát a $C_{\max}$ o 15 % v porovnání s hodnotami AUC a $C_{\max}$ tadalafilu samotného.

Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil expozici tadalafilu (20 mg) po jedné dávce (AUC) 4krát a $C_{\max}$ o 22 %.

Ritonavir (200 mg dvakrát denně), což je inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvyšoval expozici tadalafilu (20 mg) po jedné dávce (AUC) 2krát beze změny $C_{\max}$.

Ritonavir (500 mg nebo 600 mg dvakrát denně) zvyšoval expozici tadalafilu (20 mg) po jedné dávce (AUC) o 32 % a snižoval $C_{\max}$ o 30 %.

Duální středně silné inhibitory CYP3A4 a CYP2C9

Při podávání přípravku Yuvanci souběžně se středně silnými duálními inhibitory CYP3A4 a CYP2C9 (např. flukonazol a amiodaron) je nutná opatrnost.

Flukonazol 400 mg denně, což je středně silný duální inhibitor CYP3A4 a CYP2C9, může na základě fyziologicky založeného farmakokinetického (PBPK) modelování zvyšovat expozici macitentanu přibližně 3,8krát. Nicméně k žádné klinicky relevantní změně expozice aktivnímu metabolitu macitentanu nedošlo. Je třeba vzít v úvahu nejistoty takového modelování.

Souběžné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 se středně silnými inhibitory CYP2C9

Středně silný inhibitor CYP3A4 (např. ciprofloxacin, cyklosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) a středně silný inhibitor CYP2C9 (např. mikonazol a piperin) je třeba podávat s opatrností, pokud se podávají souběžně s přípravkem Yuvanci.

Souběžné podávání středně silných inhibitorů CYP3A

Cyklosporin A (100 mg dvakrát denně), což je kombinovaný inhibitor CYP3A4 a OATP, v *in vivo* studiích nenarušoval klinicky relevantní měrou expozici macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu.

Vliv přípravku Yuvanci na jiné léčivé přípravky

Perorální antikoncepce

Ve studiích *in vivo* macitentan 10 mg jednou denně neovlivňoval farmakokinetiku perorální antikoncepce (norethisteron 1 mg a ethinylestradiol 35 µg). V rovnovážném stavu tadalafilem (40 mg jednou za den) zvyšoval expozici ethinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % v porovnání s perorální antikoncepcí podávanou s placebem. Na levonorgestrel neměl tadalafilem statisticky významný vliv, což naznačuje, že vliv na ethinylestradiol je důsledkem inhibice sulfatace ve střevě způsobené tadalafilem. Klinická relevance tohoto zjištění je nejasná, nicméně u uživatelů přípravku Yuvanci je spolehlivá antikoncepce povinná (viz bod 4.6).

Terbutalin

Podobné zvýšení AUC a C_{max} pozorované u ethinylestradiolu lze očekávat při perorálním podávání terbutalinu, pravděpodobně v důsledku inhibice sulfatace ve střevě způsobené tadalafilem. Klinická relevance tohoto zjištění je nejasná.

Substráty CYP1A2 (např. theofylin)

Pokud se tadalafilem 10 mg podával s theofylinem (neselektivním inhibitorem fosfodiesterázy), k žádné farmakokinetické interakci nedošlo. Jediným farmakodynamickým účinkem bylo malé (3,5 tepů za minutu) zvýšení tepové frekvence.

Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

Macitentan podávaný v opakovaných dávkách 10 mg jednou denně neměl po jednorázové dávce 25 mg warfarinu žádný vliv na expozici S-warfarinu (substrát CYP2C9) ani R-warfarinu (substrát CYP3A4). Farmakodynamické účinky warfarinu na mezinárodní normalizovaný poměr (INR) nebyly macitentanem ovlivněny. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktivního metabolitu nebyla warfarinem ovlivněna. Tadalafilem (10 a 20 mg) neměl žádný klinicky významný účinek na expozici (AUC) S-warfarinu ani R-warfarinu, ani tadalafilem neměl vliv na změny protrombinového času navozené warfarinem a nepotencoval prodloužení času krvácení způsobené kyselinou acetylsalicylovou.

Substráty glykoproteinu P (např. digoxin)

Tadalafilem (40 mg jednou denně) neměl žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu (substrát P-gp).

Léčiva, která jsou substráty proteinu rezistence rakoviny prsu (breast cancer resistance protein, BCRP):

Ve studiích *in vivo* neovlivňoval macitentan 10 mg jednou denně farmakokinetiku léčiv, která jsou substráty BCRP, (riociguát 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Farmakodynamické interakce

Nitráty

V klinických studiích bylo prokázáno, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) posiluje hypotenzní účinky nitrátů. Tato interakce trvala déle než 24 hodin a nebyla detekovatelná po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu. Proto je podávání přípravku Yuvanci pacientům, kteří užívají jakoukoli formu organického nitrátu, jako je nitroglycerin, isosorbid a amylnitrat, kontraindikováno (viz bod 4.3).

Riociguát

V klinických studiích bylo prokázáno, že riociguát posiluje hypotenzní účinky inhibitorů PDE5. U hodnocené populace nebyly získány žádné důkazy o příznivém klinickém účinku této kombinace. Souběžné užívání riociguátu s inhibitory PDE5, včetně tadalafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Antihypertenziva (včetně blokátorů vápníkového kanálu)

Souběžné podávání doxazosinu (4 a 8 mg denně) a tadalafilu (dávka 5 mg denně a jednorázová dávka 20 mg) významným způsobem zesiluje účinky tohoto alfablokátoru na snížení krevního tlaku. Tento účinek trvá nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Proto se tato kombinace nedoporučuje.

Ve studiích interakcí provedených u omezeného počtu zdravých dobrovolníků tyto účinky s alfuzosinem ani tamsulosinem hlášeny nebyly.

U pacientů souběžně léčených antihypertenzivy může tadalafil v dávce 20 mg indukovat pokles krevního tlaku, který (s výjimkou doxazosinu – viz výše) je obecně mírný a není pravděpodobné, že by byl klinicky relevantní.

Alkohol

Koncentrace alkoholu nebyly ovlivněny souběžným podáním tadalafilu (10 mg nebo 20 mg). Po souběžném podání s alkoholem nebyly navíc pozorovány žádné změny v koncentracích tadalafilu. Tadalafil (20 mg) nezvýšil průměrný pokles krevního tlaku navozený alkoholem (0,7 g/kg nebo přibližně 180 ml 40% alkoholu [vodka] u 80kg muže), nicméně u některých subjektů bylo pozorováno posturální točení hlavy a ortostatická hypotenze. Pacienty je nutno na tyto potenciální nežádoucí účinky upozornit. Účinek alkoholu na kognitivní funkce se tadalafil (10 mg) nezvýšil.

Prostacyklin a jeho analoga, jako je epoprostenol nebo iloprost

Účinnost a bezpečnost přípravku Yuvanci podávaného souběžně s prostacyklinem nebo jeho analogy nebyla v kontrolovaných klinických studiích hodnocena. Proto se v případě souběžného podávání doporučuje opatrnost.

Léčba erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinací tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 nebo jiných terapií na erektilní dysfunkci nebyla hodnocena. Pacienti mají být informováni, aby přípravek Yuvanci s těmito léčivými přípravky neužívali.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Léčbu přípravkem Yuvanci lze u žen ve fertilním věku zahájit pouze pokud se ověří nepřítomnost těhotenství, poskytne se příslušné poučení o antikoncepci a používá se spolehlivá antikoncepce (viz body 4.3 a 4.4). Ženy nemají otěhotnět během 1 měsíce po vysazení přípravku Yuvanci. Během léčby přípravkem Yuvanci se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test, který umožní včasné zjištění těhotenství.

Přípravek Yuvanci je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci (viz bod 4.3).

Těhotenství

O používání přípravku Yuvanci u těhotných žen nejsou žádné údaje.

O používání macitentanu u těhotných žen nejsou žádné údaje. Studie s macitentanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi stále není známo.

Údaje o používání tadalafilu u těhotných žen jsou omezené.

Přípravek Yuvanci je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se léčivé látky obsažené v přípravku Yuvanci vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování macitentanu do mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Podávání přípravku Yuvanci je v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Mužská fertilita

Po podávání macitentanu byl u samců zvířat pozorován rozvoj testikulární tubulární atrofie (viz bod 5.3). U pacientů užívajících antagonisty endothelinového receptoru (ERA) bylo pozorováno snížení počtu spermií. Macitentan, jako ostatní ERA, může mít negativní účinek na spermatogenezi u mužů.

Dvě klinické studie s tadalafillem žádné zhoršení fertility u lidí nenaznačily, i když u některých mužů bylo pozorováno snížení koncentrace spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Yuvanci má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se však vyskytnout nežádoucí účinky (např. bolest hlavy, hypotenze), které mohou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit (viz bod 4.8). Pacienti musí vědět před tím, než budou řídit nebo obsluhovat stroje, jak reagují na přípravek Yuvanci.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (vyskytující se u pacientů léčených přípravkem Yuvanci) z údajů z kombinované dvojité zaslepené/otevřené studie A DUE byly anémie/snížení hemoglobinu (22,2 %),

edém/retence tekutin (17,3 %) a bolest hlavy (14,1 %). V této studii byla nejčastější závažnou nežádoucí příhodou anemie (1,1 % nebo 2 pacienti), následována palpitacemi, hypotenzí, intermenstruačním krvácením, edémem/retencí tekutin a chřipkou, každá hlášena u 1 pacienta (0,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedený bezpečnostní profil je založen na údajích o přípravku Yuvanci a na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek, macitentanu a tadalafilu.

Bezpečnostní údaje o přípravku Yuvanci u pacientů s PAH byly získány ve dvojité zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované klinické studii fáze 3 (A DUE) a v jejím otevřeném prodloužení. Celkový počet pacientů léčených přípravkem Yuvanci byl 185 pacientů s mediánem expozice přípravku Yuvanci 59,9 týdne.

Znamé nežádoucí účinky macitentanu a tadalafilu, které nebyly pozorovány ve studii A DUE, jsou do tabulky 1 nežádoucích účinků zahrnuty na základě informací o přípravku pro jednotlivé složky macitentan a tadalafil.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky u pacientů s PAH léčených přípravkem Yuvanci, macitentanem a/nebo tadalafillem

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek (účinky)	Frekvence^a
Infekce a infestace	Bronchitida ^b	Velmi časté
	Chřipka	Časté
	Infekce močových cest	Časté
	Infekce horních dýchacích cest	Časté
	Faryngitida ^b	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie/pokles hemoglobinu ^c	Velmi časté
	Leukopenie	Časté
	Trombocytopenie ^a	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita ^a (včetně svědění ^d)	Časté
	Angioedém ^a	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Synkopa	Velmi časté
	Migréna ^a	Časté
	Epileptické záchvaty ^e	Méně časté
	Přechodná amnézie ^e	Méně časté
	Cévní mozková příhoda ^e (včetně hemoragických příhod)	Není známo ^f
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Časté
	Neareritická forma přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) ^e	Není známo ^f
	Retinální vaskulární okluze ^e	Není známo ^f
	Defekt zrkového pole ^e	Není známo ^f
	Centrální serózní chorioretinopatie ^e	Není známo ^f
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus ^e	Méně časté
	Náhlá ztráta sluchu ^e	Není známo ^f
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté

	Tachykardie ^a	Časté
	Náhlá srdeční smrt ^e	Méně časté
	Infarkt myokardu ^e	Není známo ^f
	Nestabilní angina pectoris ^e	Není známo ^f
	Komorová arytmie ^e	Není známo ^f
Cévní poruchy	Návaly horka ^{a,g}	Velmi časté
	Hypotenze	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Nasofaryngitida ^a (včetně nazální kongesce, kongesce nosních dutin a rhinitidy)	Velmi časté
	Epistaxe	Časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea ^a	Velmi časté
	Dyspepsie ^a	Velmi časté
	Abdominální diskomfort ^a	Velmi časté
	Bolest břicha ^a	Velmi časté
	Zvracení	Časté
	Gastrointestinální refluxní choroba	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladiny aminotransferáz	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Časté
	Kopřivka ^e	Méně časté
	Hyperhidróza ^e	Méně časté
	Stevensův-Johnsonův syndrom ^e	Není známo ^f
	Exfoliativní dermatitida ^e	Není známo ^f
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie ^a	Velmi časté
	Bolesti zad ^a	Velmi časté
	Bolesti v končetinách ^a	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest	Hematurie ^e	Méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Zvýšené děložní krvácení ^h	Časté
	Priapismus ^e	Méně časté
	Krvácení z penisu ^e	Méně časté
	Hemospermie ^e	Méně časté
	Prodloužené erekce ^e	Není známo ^f
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém ⁱ	Velmi časté
	Retence tekutin ⁱ	Velmi časté
	Otok obličeje	Časté
	Bolest na hrudi	Časté

^a Pokud byl stejný nežádoucí účinek pozorován u více než jednoho léčivého přípravku (tj. macitentan, tadalafil a Yuvanci), je uvedena kategorie představující nejvyšší četnost.

^b Nebylo pozorováno v údajích z dvojité zaslepené studie s přípravkem Yuvanci, ale hlášeno u macitentanu v monoterapii.

^c Zahrnuje anemii, anemii z nedostatku železa, anemii při chronickém onemocnění, snížení hladiny hemoglobinu, normochromní anemii, pancytopenii, anemii ze ztráty krve a myelofibrózu.

^d Pruritus byl u macitentanu pozorován s četností méně časté.

^e Nebylo pozorováno v údajích z dvojité zaslepené studie s přípravkem Yuvanci, ale hlášeno u tadalafilu v monoterapii.

^f Příhody nebyly hlášeny v registračních studiích a z dostupných údajů je nelze odhadnout. Tyto nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů z poregistračních nebo klinických studií užívání tadalafilu při léčbě erektilní dysfunkce.

^g Zahrnuje zarudnutí a nával horka.

^h Zahrnuje silné menstruační krvácení, intermenstruační krvácení, polymenoragii a vaginální krvácení. Četnost na základě expozice u žen.

ⁱ Zahrnuje periferní edém, periferní otok, generalizovaný edém, otok, otok kostní dřeně, retenci tekutin, otok kloubů, edém, hypervolemii a perikardiální výpotek.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypotenze

S používáním antagonistů endothelinového receptoru, včetně macitentanu, je spojena hypotenze. Ve dvojité zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů PAH byla v rameni léčeném přípravkem Yuvanci incidence hypotenze 7,5 %; v ramenech léčených macitentanem v monoterapii a tadalafilem v monoterapii nebyly žádné příhody hypotenze hlášeny. Incidence hypotenze u přípravku Yuvanci v kombinované dvojité zaslepené/otevřené studii byla 6,5 %.

V dlouhodobé, dvojité zaslepené studii SERAPHIN s macitentanem u pacientů s PAH, byla hypotenze hlášena u 7,0 % pacientů v rameni léčeném macitentanem v dávce 10 mg v monoterapii a u 4,4 % pacientů v rameni léčeném placebem

Edém/retence tekutin

S používáním antagonistů endothelinového receptoru, včetně macitentanu, je spojen edém/retence tekutin. Ve dvojité zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů PAH byla v rameni léčeném přípravkem Yuvanci incidence edému/retence tekutin 20,6 %, v rameni léčeném macitentanem v monoterapii 14,3 % a v rameni léčeném tadalafilem 15,9 %. Incidence edému/retence tekutin u přípravku Yuvanci v kombinované dvojité zaslepené/otevřené studii byla 17,3 %.

Ve studii SERAPHIN byla incidence nežádoucích příhod edému ve skupině léčené macitentanem v dávce 10 mg v monoterapii 21,9 % a v rameni léčeném placebem 20,5 %.

Laboratorní abnormality

Jaterní aminotransferázy

Ve dvojité zaslepené fázi studie A DUE přípravku Yuvanci u pacientů s PAH byla incidence zvýšených hladin aminotransferáz $\geq 3 \times \text{ULN}$ 1,0 % v rameni léčeném přípravkem Yuvanci a 4,5 % v rameni léčeném tadalafilem. V rameni léčeném macitentanem nebylo hlášeno žádné zvýšení hladin aminotransferáz $\geq 3 \times \text{ULN}$. V kombinované dvojité zaslepené/otevřené fázi byla u přípravku Yuvanci incidence hladin aminotransferáz zvýšených na $\geq 3 \times \text{ULN}$ 3,4 % a incidence hladin aminotransferáz zvýšených na $\geq 8 \times \text{ULN}$ 1,1 %.

Ve studii SERAPHIN byla incidence zvýšení hladin aminotransferáz (ALT/AST) na $> 3 \times \text{ULN}$ 3,4 % u macitentanu v dávce 10 mg v monoterapii a 4,5 % u placeba. Ke zvýšením hladin na $> 5 \times \text{ULN}$ došlo u 2,5 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg v monoterapii versus 2 % pacientů léčených placebem.

Pokles hemoglobinu a anemie

Ve dvojité zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů PAH byla incidence anemie 18,7 % v rameni léčeném přípravkem Yuvanci, 2,9 % v rameni léčeném macitentanem a 2,3 % v rameni léčeném tadalafilem. Průměrný pokles koncentrací hemoglobinu z výchozích hodnot v 16. týdnu byl větší u přípravku Yuvanci v porovnání s macitentanem a tadalafilem: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l) v rameni léčeném přípravkem Yuvanci, 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) v rameni léčeném macitentanem a 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) v rameni léčeném tadalafilem. V kombinované dvojité zaslepené/otevřené fázi studie byla léčba přípravkem Yuvanci spojena se snížením průměrné koncentrace hemoglobinu z výchozích hodnot do 47. týdne 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) (106 pacientů).

Ve studii SERAPHIN byl macitentan v dávce 10 mg v monoterapii v porovnání s placebem spojen s průměrným poklesem hemoglobinu o 1 g/dl (0,69 mmol/l).

Bílé krvinky

Ve dvojité zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů s PAH byl průměrný pokles leukocytů z výchozích hodnot v 16. týdnu v porovnání s macitentanem a tadalafilem větší u přípravku Yuvanci: $1,4 \times 10^9/l$ v rameni léčeném přípravkem Yuvanci a $0,5 \times 10^9/l$ v ramenech

lčených macitentanem a tadalafil. V kombinované dvojité zaslepené/otevřené fázi studie byla léčba přípravkem Yuvanci mezi začátkem a 47. týdnem spojena s poklesem průměrného počtu leukocytů o $1,2 \times 10^9/l$ (106 pacientů).

Ve studii SERAPHIN byl macitentan v dávce 10 mg v monoterapii spojen s poklesem průměrného počtu leukocytů z výchozích hodnot o $0,7 \times 10^9/l$ versus žádná změna u pacientů lčených placebem.

Trombocyty

Ve dvojité zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů s PAH byl průměrný pokles počtu trombocytů z výchozích hodnot v 16. týdnu v rameni lčeném přípravkem Yuvanci $16,2 \times 10^9/l$ v porovnání s $19,3 \times 10^9/l$ v rameni lčeném macitentanem a $5,6 \times 10^9/l$ v rameni lčeném tadalafil. V kombinované dvojité zaslepené/otevřené fázi studie byla léčba přípravkem Yuvanci mezi začátkem a 47. týdnem spojena s poklesem průměrného počtu trombocytů o $16,6 \times 10^9/l$ (104 pacientů).

Ve studii SERAPHIN byl macitentan v dávce 10 mg v monoterapii spojen s poklesem průměrného počtu trombocytů z výchozích hodnot o $17 \times 10^9/l$ versus průměrná hodnota poklesu o $11 \times 10^9/l$ u pacientů lčených placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Macitentan byl podáván zdravým jedincům v jedné dávce až 600 mg. Byly pozorovány nežádoucí účinky bolest hlavy, nauzea a zvracení. Tadalafil byl podáván zdravým jedincům v jedné dávce až 500 mg. Nežádoucí účinky byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při nižších dávkách. Na základě údajů o jednotlivých složkách není pravděpodobné, že by dialýza byla účinná. Při předávkování se musí podle potřeby přijmout standardní podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, antihypertenziva na plicní arteriální hypertenzi ATC kód: C02KX54

Mechanismus účinku

Přípravek Yuvanci je kombinovaná terapie v jedné tabletě, která obsahuje dvě perorální složky s různým mechanismem účinku ke zlepšení plicní arteriální hypertenze: macitentan, antagonistu endothelinového receptoru (ERA), a tadalafil, inhibitor fosfodiesterázy 5 (PDE5i).

Macitentan je perorálně účinný silný antagonist endotelinového (ET) receptoru, působící na receptory ET_A a ET_B, přičemž je *in vitro* přibližně 100krát selektivnější k receptoru ET_A než ET_B. Macitentan vykazuje vysokou afinitu a dlouhodobé obsazení endotelinových receptorů v lidských buňkách hladké svaloviny plicních arterií. ET-1 a jeho receptory (ET_A a ET_B) zprostředkovávají řadu účinků, jako je vazokonstrikce, fibróza, proliferace, hypertrofie a zánět. Při onemocnění jako je PAH je lokální endotelinový systém upregulován a podílí se na cévní hypertrofii a poškození orgánů.

Tadalafil je silným a selektivním inhibitorem PDE5, což je enzym odpovědný za degradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Plicní arteriální hypertenze je spojena s narušeným uvolňováním oxidu

dusnatého cévním endotelem a následnou redukcí koncentrací cGMP v hladké svalovině plicních cév. PDE5 je v plicní vaskulatuře převažující fosfodiesterázou. Inhibice PDE5 tadalafilem zvyšuje koncentrace cGMP, což vede k relaxaci buněk hladké svaloviny plicních cév a vazodilataci v plicním cévním řečišti.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Yuvanci byla prokázána v mezinárodní, multicentrické, dvojité zaslepené, adaptivní, randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii s paralelní skupinou (A DUE) u 187 pacientů s PAH (funkční třída II–III dle WHO). Studie byla navržena tak, aby porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Yuvanci s monoterapií macitentanem a s monoterapií tadalafilem. Pacienti s plicní vaskulární rezistencí (PVR) nejméně 240 dyn×s/cm⁵ byli randomizováni do skupiny léčené přípravkem Yuvanci (macitentan 10 mg a tadalafil 40 mg) (n=108), skupiny léčené 10 mg macitentanu v monoterapii (n=35) nebo do skupiny léčené 40 mg tadalafilu v monoterapii (n=44), jednou denně.

Pacienti, kteří nebyli při zahájení studie na terapeutické dávce PDE-5i, dostávali týden trvající období titrace macitentanu v dávce 10 mg a tadalafilu v dávce 20 mg.

Pacienti, kteří dostávali léčbu během dvojité zaslepeného období (n=186), byli buď bez jakékoli předcházející specifické monoterapie PAH (52,7 %), nebo byli léčeni antagonistou endothelinového receptoru (17,2 %) nebo inhibitory PDE5 (30,1 %). Zařazení pacienti měli idiopatickou PAH (50,5 %), dědičnou PAH (4,8 %), PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně (34,9 %) nebo PAH spojenou s vrozeným onemocněním srdce (3,2 %). Střední hodnota věku byla 50,2 roku (rozmezí 18 až 80), 20,4 % pacientů byla ve věku ≥ 65 let, 22 % byli muži a 61,8 % byli běloši. V době zařazení mělo 51,1 % pacientů funkční třídu II dle WHO a 48,9 % mělo funkční třídu III dle WHO.

Primárním cílovým parametrem studie byla změna PVR vyjádřena jako poměr hodnoty v 16. týdnu k výchozí hodnotě u pacientů s PAH k porovnání přípravku Yuvanci versus individuální monoterapie.

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna průměrné vzdálenosti 6 minut chůze (6MWD) od výchozího stavu do 16týdní léčby u pacientů PAH k porovnání přípravku Yuvanci versus individuální monoterapie.

Hemodynamika

Léčba přípravkem Yuvanci vedla ke statisticky významnému účinku 0,71 (95% IS 0,61; 0,82, $p < 0,0001$), což představuje 29 % snížení PVR v porovnání s macitentanem, a 0,72 (95% IS 0,64; 0,80, $p < 0,0001$) což představuje 28 % snížení PVR v porovnání s tadalafilem (tabulka 2). Konzistentní účinnost přípravku Yuvanci na primární cílový parametr byla pozorována u všech podskupin založených na věku, pohlaví, rase a výchozí funkční třídě dle WHO. Navíc byla konzistentní účinnost pozorována u pacientů, kteří dosud buď léčení nebyli, nebo byli před tím léčení antagonisty endothelinového receptoru nebo inhibitory PDE5.

Tabulka 2: Změna PVR od výchozí hodnoty do 16. týdne léčby

	Dosud neléčení a předchozí léčba antagonistou endothelinového receptoru		Dosud neléčení a předchozí léčba inhibitory PDE5	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Výchozí průměrná hodnota PVR (95% IS)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1 020)
Snížení průměrné hodnoty PVR v 16. týdnu (dyn×s/cm ⁵) (95% IS)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)

Geometrická průměrná hodnota PVR (16. týden/výchozí hodnota) (95% IS)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
Poměry geometrických průměrů (95% IS)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
Dvoustranná hodnota p		< 0,0001		< 0,0001

PVR=plicní vaskulární rezistence; IS= interval spolehlivosti; n=počet pacientů.

Námahová kapacita

Byl pozorován číselný vzestup 6MWD u přípravku Yuvanci v porovnání buď s macitentanem, nebo s tadalafilémem (tabulka 3).

Tabulka 3: Změna průměrné hodnoty 6MWD od výchozí hodnoty do 16. týdne léčby

	Dosud neléčení a předchozí léčba antagonistou endothelinového receptoru		Dosud neléčení a předchozí léčba inhibitory PDE5	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Výchozí průměrná hodnota (95% IS)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Změna od výchozí hodnoty v 16. týdnu (m) průměr (95% interval spolehlivosti)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Průměrné rozdíly (95% IS)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
Dvoustranná hodnota p		0,38		0,06

IS = interval spolehlivosti; 6MWD = vzdálenost za 6 minut chůze; n = počet pacientů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Yuvanci u všech podskupin pediatrické populace s PAH (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost macitentanu a tadalafilu podávaných ve formě přípravku Yuvanci byla srovnatelná s biologickou dostupností, pokud se macitentan v dávce 10 mg a tadalafil v dávce 40 mg podávaly souběžně odděleně; bioekvivalence byla stanovena po jednorázovém podání zdravým subjektům. Bioekvivalence přípravku Yuvanci (10 mg macitentanu/20 mg tadalafilu) byla také stanovena pro jednotlivé složky 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

Absorpce

Pokud se tableta přípravku Yuvanci (10 mg macitentanu/40 mg tadalafilu) podávala zdravým jedincům s jídlem s vysokým obsahem tuku, nebyl pozorován žádný vliv jídla na farmakokinetiku macitentanu, přičemž AUC tadalafilu zůstala nezměněna, zatímco C_{max} se zvýšilo o 45 %. Toto zvýšení C_{max} tadalafilu se nepovažuje za klinicky významné.

Po podání tablety přípravku Yuvanci (macitentan 10 mg a tadalafil 20 mg) zdravým jedincům po jídle s vysokým obsahem tuku a s vysokým obsahem kalorií nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice macitentanu v dávce 10 mg a tadalafilu v dávce 20 mg.

Macitentan

Maximálních plasmatických koncentrací macitentanu se dosáhne za asi 9 hodin po podání.

Tadalafil

Tadalafil se po perorálním podání rychle absorbuje, přičemž průměrná hodnota maximálních pozorovaných plasmatických koncentrací ($C_{\max}$) se dosáhne za medián doby asi 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost tadalafilu po perorálním podání nebyla stanovena.

Distribuce

Macitentan

Macitentan a jeho aktivní metabolit jsou silně vázány na plasmatické proteiny (> 99 %), primárně na albumin a menší mírou na alfa 1 kyselý glykoprotein. Macitentan a jeho aktivní metabolit ACT-132577 jsou dobře distribuovány do tkání, jak ukazuje zdánlivý distribuční objem (V_{ss}/F) přibližně 50 litrů u macitentanu a 40 litrů u ACT-132577.

Tadalafil

Průměrná hodnota distribučního objemu je přibližně 77 litrů, což ukazuje, že tadalafil se distribuuje do tkání. Při terapeutických koncentracích je 94 % tadalafilu v plasmě vázáno na proteiny. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršením renálních funkcí.

U zdravých jedinců se méně než 0,0005 % podané dávky objevilo ve spermatu.

Biotransformace

Macitentan

Macitentan se metabolizuje čtyřmi hlavními cestami. Oxidační depropylací sulfamidu vzniká farmakologicky aktivní metabolit. Tato reakce závisí na systému cytochromu P450 (CYP), hlavně CYP3A4 (přibližně 99 %) s menším přispěním CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktivní metabolit obíhá v lidské plasmě a může přispívat k farmakologickému účinku. Z další metabolických cest vznikají produkty bez farmakologické aktivity. U těchto cest hraje dominantní roli CYP2C9 s menším přispěním CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil se převážně metabolizuje izoformou CYP3A4. Hlavním obíhajícím metabolitem je methylnatecholglukuronid. Tento metabolit je ohledně PDE5 nejméně 13 000krát slabší než tadalafil. Proto se nepředpokládá, že by tento metabolit byl při pozorovaných koncentracích klinicky aktivní.

Eliminace

Macitentan

Plasmatické koncentrace macitentanu a jeho aktivního metabolitu klesají pomalu se zdánlivým poločasem eliminace přibližně 16, respektive 48 hodin. Macitentan se vylučuje pouze po rozsáhlé metabolizaci. Hlavní cestou exkrece je moč, kterou se vyloučí asi 50 % dávky.

Tadalafil

Průměrná perorální clearance tadalafilu je 3,4 l/h a průměrný biologický poločas u zdravých jedinců je 24 hodin.

Tadalafil se vylučuje převážně ve formě inaktivních metabolitů, hlavně ve stolici (přibližně 61 % dávky) a v menší míře do moči (přibližně 36 % dávky).

Linearita/nelinearita

Macitentan

Po opakovaném podání je farmakokinetika přípravku úměrná dávce až do 30 mg včetně.

Tadalafil

U zdravých jedinců v rozmezí dávek od 2,5 do 20 mg se expozice tadalafilu (AUC) zvyšuje proporčně s dávkou. Mezi 20 mg a 40 mg se pozoruje méně než proporční zvýšení expozice. Během podávání tadalafilu v dávce 20 mg a v dávce 40 mg jednou denně se rovnovážných koncentrací v plasmě dosáhne během 5 dní, přičemž expozice je přibližně 1,5násobkem expozice po jednorázové dávce.

Farmakokinetické interakční studie

V klinických dávkách nemají macitentan a tadalafil žádné známé účinky na izoformy CYP450 ani transportéry.

Macitentan nebo tadalafil jako substráty lékových transportérů:

Macitentan není substrátem P-gp/MDR-1. Macitentan a jeho aktivní metabolit nejsou relevantními substráty OATP1B1 a OATP1B3, ale do jater vstupují pasivní difuzí. Tadalafil je substrátem P-gp.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika přípravku Yuvanci nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin hodnocena.

Expozice macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu byla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin zvýšena 1,3-, respektive 1,6krát. Toto zvýšení se u macitentanu v monoterapii nepovažuje za klinicky relevantní.

V klinických farmakologických studiích využívajících jednorázovou dávku tadalafilu (5 až 20 mg) se u subjektů s lehkou (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) nebo středně těžkou (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) poruchou funkce ledvin a u subjektů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu na dialýze expozice tadalafilu (AUC) přibližně zdvojnásobila. U pacientů na hemodialýze byla $C_{\max}$ o 41 % vyšší než $C_{\max}$ pozorovaná u zdravých jedinců. Hemodialýza k eliminaci tadalafilu přispívá jen zanedbatelně.

Přípravek Yuvanci se nedoporučuje u pacientů podstupujících dialýzu ani u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min), a to kvůli zvýšené expozici tadalafilu (AUC), nedostatku klinických zkušeností a nemožnosti ovlivnit clearance dialýzou (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika přípravku Yuvanci nebyla u pacientů s poruchou funkce jater hodnocena.

Expozice macitentanu byla u subjektů s lehkou poruchou funkce jater snížena o 21 %, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater o 34 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater o 6 %, u aktivního metabolitu šlo o snížení o 20, 25, respektive 25 %. Toto snížení se u macitentanu v monoterapii nepovažuje za klinicky relevantní.

Expozice tadalafilu (AUC) u subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugh) je srovnatelná s expozicí u zdravých subjektů při podání dávky 10 mg. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou jaterní nedostatečností (třída C dle Childa a Pugh) jsou jen omezené klinické údaje. O podávání tadalafilu pacientům s poruchou funkce jater jednou denně nejsou k dispozici žádné údaje.

Pacienti s PAH

Expozice macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu u pacientů s PAH byla přibližně 1,2-, respektive 1,3násobně větší než u zdravých subjektů.

Expozice tadalafilu u pacientů s PAH byla 1,3násobně vyšší než u zdravých subjektů. Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky relevantní.

U starších osob ani v důsledku rasy či pohlaví se nepozorují žádné klinicky relevantní vlivy na farmakokinetiku macitentanu a tadalafilu.

U pacientů s diabetem se nepozorují žádné klinicky relevantní vlivy na farmakokinetiku tadalafilu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie s přípravkem Yuvanci nebyly provedeny. Neklinické toxikologické údaje jsou založeny na studiích s macitentanem a tadafilem individuálně.

Macitentan

U psů bylo pozorováno zesílení intimy koronárních arterií při 17násobku expozice u lidí po 4 až 39 týdnech podávání. S ohledem na druhově specifickou citlivost a bezpečnostní rezervu se u lidí tato zjištění nepovažují za relevantní.

Macitentan nebyl ve standardní sestavě *in vitro* a *in vivo* testů genotoxický. Macitentan nebyl *in vivo* po jednorázové dávce fototoxický při expozicích dosahujících 24násobku expozice u lidí. Studie karcinogenity trvající 2 roky neodhalily u potkanů a myší při expozicích 18násobných, respektive 116násobných v porovnání s expozicemi u člověka karcinogenní potenciál.

Ve studiích chronické toxicity se samci potkanů a psů s bezpečnostní rezervou 11,6, respektive 5,8, byla pozorována testikulární tubulární dilatace. Tubulární dilatace byla plně reverzibilní. Po 2letech léčby byla u potkanů při 4násobku lidské expozice pozorována testikulární tubulární atrofie. V celoživotní studii karcinogenity provedené na potkanech a ve studiích při opakovaném podání provedených na psech při expozicích s mírou bezpečnosti 9,7 u potkanů a 23 u psů byla pozorována hypospermatogeneze. Míra bezpečnosti pro fertilitu u potkanů bylo pro samce 18 a pro samice 44.

Macitentan byl u králíků a potkanů ve všech testovaných dávkách teratogenní. U obou druhů šlo o kardiovaskulární abnormality a abnormality fúze mandibulárního oblouku.

Podávání macitentanu samicím potkanů od pozdní březosti do laktace při expozicích matky dosahujících 5násobku lidské expozice vedlo ke sníženému přežívání mláďat a poškození reprodukční schopnosti potomstva, které bylo vystaveno macitentanu v pozdní fázi intrauterinního života a prostřednictvím mléka během sání.

Léčba juvenilních potkanů od 4. do 114. dne po vrhu vedlo ke sníženým přírůstkům tělesné hmotnosti vedoucím k sekundárním vlivům na vývoj (lehké zpoždění descensus testis, reverzibilní zkrácení délky dlouhých kostí, prodloužený estrogenní cyklus). Při expozicích dosahujících 7násobku expozice u lidí byly pozorovány mírně zvýšené pre- a postimplantační ztráty, snížení průměrného počtu mláďat a snížení hmotnosti testis a epididymis. Při expozicích dosahujících 3,8násobku expozice u lidí byla zaznamenána testikulární tubulární atrofie a účinky na reprodukční proměnné a morfologii spermatu.

Tadalafil

Neklinická data na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenity žádná zvláštní rizika pro člověka neprokázala.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hyprolosa
Částečně substituovaná hyprolosa (E 463a)
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát (E 470b)
Mikrokrystalická celulóza (E 460i)
Polysorbát 80 (E 433)
Povidon (E 1201)
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Natrium-lauryl-sulfát

Potah přípravku Yuvanci 10 mg/20 mg

Hypromelosa
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Monohydrát laktosy
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin (E 1518)

Potah přípravku Yuvanci 10 mg/40 mg

Hypromelosa
Monohydrát laktosy
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)
Triacetin (E 1518)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety

30 × 1 potahovaná tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech s integrovaným vysoušedlem. Vrstva přicházející do styku s přípravkem je polyethylenová vrstva bez vysoušedla.

Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety

30 × 1 potahovaná tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech s integrovaným vysoušedlem. Vrstva přicházející do styku s přípravkem je polyethylenová vrstva bez vysoušedla.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: XXXX

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde se přípravek Yuvanci bude uvádět na trh, bude všem pacientům, u kterých se předpokládá, že budou přípravek Yuvanci užívat, poskytnut následující edukační materiál:

- Karta pacienta.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety
macitentan/tadalafíl

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/24/1859/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

yuvanci 10 mg/20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety
macitentan/tadalafil

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag Int

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety
macitentan/tadalafíl

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy.
Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
30 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/24/1859/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

yuvanci 10 mg/40 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

<2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.>

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety
macitentan/tadalafil

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag Int

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Karta pacienta

Strana 1

K léčbě plicní arteriální hypertenze Tato karta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete znát, pokud se léčíte přípravkem Yuvanci. Tuto kartu noste stále s sebou a ukažte ji každému lékaři, který Vám bude poskytovat lékařskou péči. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil potahované tablety EN	Je důležité, abyste ihned svému předepisujícímu lékaři hlásili každé těhotenství nebo jakékoli nežádoucí účinky, které se mohou objevit během léčby přípravkem Yuvanci. Léčebné centrum: Jméno předepisujícího lékaře: Telefonní číslo předepisujícího lékaře:
---	---

Strana 3

Těhotenství Přípravek Yuvanci může narušit vývoj plodu. Proto nesmíte přípravek Yuvanci užívat, pokud jste těhotná, a také nesmíte během užívání přípravku Yuvanci otěhotnět. Navíc, pokud trpíte plicní arteriální hypertenzí, může těhotenství vážně zhoršit příznaky nemoci.	Antikoncepce Během užívání přípravku Yuvanci potřebujete používat spolehlivou metodu antikoncepce. Všechny případné otázky určitě prodiskutujte se svým lékařem. Před zahájením léčby přípravkem Yuvanci a každý měsíc během léčby si musíte nechat udělat těhotenský test, i když si myslíte, že nejste těhotná.
--	---

Strana 5

Tak jako jiné léky z této třídy může mít přípravek Yuvanci vliv na játra. Váš lékař provede krevní testy před zahájením léčby přípravkem Yuvanci a během léčby, aby ověřil, jestli Vaše játra pracují správně. Známky toho, že Vaše játra nemusí fungovat správně zahrnují: • pocit na zvracení (nauzea) • zvracení • horečku (vysokou teplotu) • bolest žaludku (břicha) • žloutenku (zežloutnutí kůže nebo bělma očí) • tmavou moč • svědění kůže • letargii nebo únavu (neobvyklou únavu nebo vyčerpání) • syndrom podobný chřipce (bolest kloubů a svalů s horečkou)	Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, ihned informujte svého lékaře. Pokud máte jakékoli otázky týkající se Vaší léčby, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
--	--

Strana 6

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety macitentan/tadalafil

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Yuvanci a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuvanci užívat
3. Jak se přípravek Yuvanci užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Yuvanci uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Yuvanci a k čemu se používá

Přípravek Yuvanci obsahuje dvě léčivé látky, macitentan a tadalafil. Macitentan patří do skupiny léčiv nazývaných antagonisté endothelinového receptoru (ERA). Tadalafil patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i).

Přípravek Yuvanci se používá u dospělých k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) třídy II nebo třídy III dle Světové zdravotnické organizace (WHO). Používá se jako alternativa k užívání macitentanu i tadalafilu v podobě samostatných tablet.

PAH je vysoký krevní tlak v cévách, které přivádějí krev ze srdce do plic (plicní tepny). U lidí s PAH jsou tyto tepny zúžené, takže se srdce musí více namáhat, aby jimi pumpovalo krev. To u lidí vede k pocitu únavy, točení hlavy a dušnosti. Třída odráží závažnost onemocnění: pacienti s PAH třídy II mají mírné omezení tělesné aktivity a pacienti s onemocněním třídy III mají výrazné omezení tělesné aktivity.

Přípravek Yuvanci rozšiřuje plicní tepny, což srdci usnadňuje pumpovat jimi krev. To snižuje krevní tlak, zmírňuje příznaky a vede ke zlepšeným schopnostem vykonávat fyzickou aktivitu a zlepšuje průběh onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Yuvanci užívat

Neužívejte přípravek Yuvanci, jestliže:

- jste alergický(á) na macitentan, tadalafil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jste v posledních 90 dnech měl(a) srdeční infarkt.
- jste těhotná nebo pokud byste mohla otěhotnět, protože nepoužíváte spolehlivou antikoncepci. Viz bod 2 „Těhotenství a kojení“.

- kojíte. Viz bod 2 „Těhotenství a kojení“.
- máte těžkou poruchu funkce jater nebo máte velmi vysoké hladiny jaterních enzymů v krvi. Poradte se se svým lékařem, který rozhodne, zda je tento lék pro Vás vhodný.
- máte velmi nízký krevní tlak (90/50 mmHg).
- užíváte nitráty nebo riociguát. Viz bod 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Yuvanci“.
- jste někdy měl(a) neareritickou formu přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION – stav je také označován jako „oční mrtvice“), ztrátu zraku v důsledku nízkého proudění krve do oka.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká, **sdělte to prosím svému lékaři.**

Upozornění a opatření

Předtím, než začnete přípravek Yuvanci užívat a během léčby budete potřebovat laboratorní testy, které určí Váš lékař:

Pokud jste žena, která může otěhotnět, lékař Vás požádá, abyste před zahájením léčby přípravkem Yuvanci podstoupila těhotenský test a během léčby jej podstupovala pravidelně (jednou za měsíc). Viz bod 2 „Těhotenství a kojení“.

Lékař Vám odebere krev na vyšetření toho:

- zda Vám fungují správně játra
- zda nemáte anemii (snížený počet červených krvinek)

Přípravek Yuvanci může vyvolat zvýšení jaterních enzymů (bílkovin), což může být známkou toho, že Vám játra nefungují správně. Mezi další známky, že Vaše játra nemusí fungovat správně, patří následující příznaky:

- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- horečka (zvýšená teplota)
- bolest žaludku (břicha)
- zežloutnutí kůže nebo bělma očí (žloutenka)
- tmavá moč
- svědění kůže
- neobvyklá únava nebo vyčerpanost (letargie nebo únava)
- syndrom podobný chřipce (bolest kloubů a svalů s horečkou)

Pokud během léčby přípravkem Yuvanci zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, **ihned to sdělte svému lékaři.**

Přípravek Yuvanci může vyvolat anemii (nízké hladiny červených krvinek). Pokud se u Vás objeví cokoli z následujícího, což mohou být příznaky anemie, **sdělte to svému lékaři:**

- závrať
- únava
- celkový pocit nemoci
- slabost
- zrychlený tep
- bušení srdce (silný tep, který může být rychlý nebo nepravidelný)
- bledost

Předtím, než začnete tyto tablety užívat, svému lékaři sdělte, pokud máte

- vedle plicní hypertenze jakékoli kardiovaskulární (postihující srdce a cévy) onemocnění zahrnující:
 - onemocnění aortální a mitrální chlopně (problémy se srdečními chlopněmi, které mohou mít vliv na proudění krve)

- perikardiální konstrikt (stav, kdy perikardium, srdeční obal, je příliš těsný, což ovlivňuje schopnost srdce správně fungovat)
- restriktční nebo městnavou kardiomyopatii (stav, kdy je srdeční sval ztuhlý nebo slabý, což vede k problémům s účinným pumpováním krve)
- dysfunkci levé komory (stav, kdy má levá strana srdce potíže s účinným pumpováním krve do zbytku těla)
- arytmie (abnormální srdeční rytmy)
- ischemickou chorobu srdeční (onemocnění srdce vyvolané zúžením nebo ucpáním cév zásobujících srdeční sval)
- nekontrolovanou hypertenzi (vysoký krevní tlak, který není odpovídajícím způsobem pod kontrolou)
- problémy s krevním tlakem, jako je výrazný pokles krevního tlaku při vstávání nebo pokud je krevní tlak trvale nižší, než je normální
- jakékoli vrozené onemocnění, které vyvolává poškození sítnice (na světlo citlivá membrána zadní části oka)
- těžkou poruchu funkce jater
- těžkou poruchu funkce ledvin

Pokud máte problémy s ledvinami, poraďte se před tím, než začnete přípravek Yuvanci užívat, se svým lékařem. Během léčby přípravkem Yuvanci můžete být více ohrožen(a) nízkým krevním tlakem a anemií.

U pacientů s plicní venookluzivní nemocí (zhoršená průchodnost plicních cév) může užívání léků k léčbě PAH, včetně přípravku Yuvanci, vést k otoku plic (hromadění tekutiny v plicích). **Svému lékaři ihned sdělte**, pokud se u Vás během užívání přípravku Yuvanci objeví známky otoku plic, jako je

- náhlé, významné zhoršení dušnosti
- kašel
- únava po námaze
- dýchací obtíže vleže

Před tím, než začnete přípravek Yuvanci užívat, **svému lékaři řekněte**, pokud trpíte nějakými deformacemi penisu, jako je:

- angulace, což je stav, kdy je penis zakřivený, pravděpodobně v důsledku kavernózní fibrózy (zjizvení určitých tkání v penisu).
- Peyronieho choroba, stav u dospělých mužů, kdy mají „plát“ jizvové tkáně, jež může být hmatatelný, doprovázený zakřivením penisu.
- nebo stavem, který může vést ke sklonům k priapismu (prodloužená a bolestivá erekce, která se může objevit bez sexuální stimulace), jako jsou abnormality červených krvinek (srpkovitá anemie), rakovina kostní dřeně (mnohočetný myelom) nebo rakovina krvinek (leukemie).

Pokud Vás během léčby přípravkem Yuvanci postihne erekce trvající 4 hodiny nebo více, **ihned vyhledejte lékařskou pomoc**.

Při užívání tadalafilu a inhibitorů PDE5 se objevily poruchy zraku a náhlá ztráta zraku. Pokud Vás během léčby postihne náhlé zhoršení nebo ztráta zraku nebo máte zkreslené nebo zastřené vidění, přípravek Yuvanci přestaňte užívat a **ihned se obraťte na svého lékaře**.

U některých pacientů užívajících tadalafil bylo zaznamenáno zhoršené slyšení nebo náhlá ztráta sluchu. I když není známo, zda tato příhoda s tadalafillem přímo souvisí, pokud zaznamenáte zhoršené slyšení nebo náhlou ztrátu sluchu, **ihned se obraťte na svého lékaře**.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento lék dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože přípravek Yuvanci nebyl u dětí testován.

Další léčivé přípravky a přípravky Yuvanci

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Přípravek Yuvanci neužívejte, pokud užíváte některý z následujících léků:

- riociguát (lék používaný k léčbě PAH a chronické tromboembolické plicní hypertenze)
- nitráty, jako je nitroglycerin, isosorbid- a amylnitrat (na bolest na hrudi)

Poradte se prosím se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte některý z následujících léků, zahrnujících:

Léky, které mohou snižovat účinnost přípravku Yuvanci snížením množství přípravku Yuvanci v krvi, zahrnující:

- třezalku tečkovanou (bylinný přípravek používaný k léčbě deprese)
- fenytoin nebo karbamazepin (léky používané k léčbě epilepsie)
- rifampicin (antibiotikum k léčbě infekcí)

Léky, které mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků přípravku, zahrnující:

- klarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibiotika používaná k léčbě infekcí)
- ritonavir, sachinavir (používají se k léčbě HIV infekcí)
- doxazosin (používá se k léčbě vysokého krevního tlaku nebo problémů s prostatou)
- nefazodon (používá se k léčbě deprese)
- ketokonazol (kromě případů, kdy se používá v šampónu), flukonazol, itraconazol, mikonazol, vorikonazol (léky používané k léčbě plísňových infekcí)
- amiodaron (ke kontrole srdečního rytmu)
- cyklosporin (používá se k zabránění odmítnutí orgánu po transplantaci), diltiazem, verapamil (k léčbě vysokého krevního tlaku nebo specifických problémů se srdcem)
- prostacyklin a podobné léky, jako je epoprostenol a iloprost (používají se k léčbě PAH, plicních jizev a ucpaných tepen)

Přípravek Yuvanci s jídlem a alkoholem

Pokud jako doplněk stravy užíváte piperin, může to narušit reakci těla na některé léčivé přípravky, včetně přípravku Yuvanci. Pokud tomu tak je, poradte se prosím se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pití alkoholu může dočasně snížit krevní tlak. Pokud jste užili přípravek Yuvanci nebo jej užít plánujete, vyhněte se nadměrnému pití (více než 5 jednotek alkoholu), protože to může zvýšit riziko závratí při vstávání.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Yuvanci se nesmí užívat v těhotenství, protože může poškodit nenarozené dítě. Viz bod 2 „Neužívejte přípravek Yuvanci, jestliže“.

- Pokud je možné, že byste mohla otěhotnět, používejte během užívání přípravku Yuvanci spolehlivou formu antikoncepce. O antikoncepci se poradte se svým lékařem.
- Přípravek Yuvanci neužívejte, pokud jste těhotná nebo otěhotnění plánujete.
- Pokud během užívání přípravku Yuvanci nebo krátce po ukončení léčby přípravkem Yuvanci (do 1 měsíce) otěhotníte nebo si myslíte, že můžete být těhotná, **ihned navštivte svého lékaře.**

Pokud jste žena, která může otěhotnět, lékař Vás před zahájením užívání přípravku Yuvanci požádá o provedení těhotenského testu a jeho pravidelné provádění (jednou za měsíc) během léčby přípravkem Yuvanci.

Není známo, zda se přípravek Yuvanci přenáší do mateřského mléka. Během užívání přípravku Yuvanci nekojte. Pokud kojení plánujete, poraďte se se svým lékařem. Viz bod 2 „Neužívejte přípravek Yuvanci, jestliže“.

Plodnost

Přípravek Yuvanci může u mužů vést k snížení počtu spermií. Poradte se se svým lékařem, pokud plánujete mít děti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Yuvanci může vyvolat nežádoucí účinky jako jsou bolest hlavy a nízký krevní tlak (uvedené v bodě 4), přičemž příznaky plicní arteriální hypertenze mohou také oslabit Vaše schopnosti řídit. Před řízením nebo obsluhou strojů si pečlivě zkontrolujte, jak na přípravek Yuvanci reagujete.

Přípravek Yuvanci obsahuje monohydrát laktosy a sodík

- Přípravek Yuvanci obsahuje monohydrát laktosy. Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Yuvanci užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Yuvanci je jedna 10mg/40mg tableta jednou denně. V některých situacích může lékař rozhodnout začít léčbu nižší dávkou 10 mg/20 mg jednou denně. Umožní to tělu si na nový lék zvyknout. Pokud bude snášena, lékař pak zvýší dávku na dávku jedna 10mg/40mg tableta jednou denně.

Tablety polykejte celé a zapíjejte je sklenicí vody. Tablety nežvýkejte ani je nerozlamujte. Přípravek Yuvanci můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Nejlépe je užívat tablety každý den ve stejný čas.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Yuvanci než jste měl(a)

Okamžitě se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka. Může Vás postihnout kterýkoli z nežádoucích účinků popsaných v bodě 4.

Jestliže zapomenete přípravek Yuvanci užít

Jestliže zapomenete přípravek Yuvanci užít, dávku užijte, jakmile si vzpomenete, pak pokračujte v užívání tablet v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Yuvanci

Přípravek Yuvanci je léčba, ve které budete muset pokračovat na udržení PAH pod kontrolou. Přípravek Yuvanci nepřestávejte užívat, pokud byste se na tom dohodl(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány u přípravku Yuvanci nebo byly před tím hlášeny u léčivých látek (macitentanu nebo tadalafilu) obsažených v přípravku Yuvanci a mohou se také vyskytnout u přípravku Yuvanci.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte tento lék užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc:

- závažné alergické reakce (mohou postihnout až 1 z 10 osob).
 - Příznaky zahrnují otok kolem očí, v obličeji, rtů, jazyka nebo hrdla, což může být život ohrožující, pokud otok hrdla blokuje dýchací cesty. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Yuvanci některý z těchto příznaků objeví, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.
- bolest na hrudi (může postihnout až 1 z 10 osob).
 - Pokud Vás během léčby přípravkem Yuvanci postihne bolest na hrudi, ihned vyhledejte lékařskou pomoc. K léčbě příznaků nepoužívejte nitráty.
- priapismus, prodloužená a případně bolestivá erekce, která se může objevit bez sexuální stimulace (může postihnout až 1 ze 100 osob).
 - Pokud se u Vás během léčby přípravkem Yuvanci objeví erekce trvající déle než 4 hodiny, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.
- náhlá ztráta zraku nebo zkreslené, zastřené, rozmazané centrální vidění nebo náhlé zhoršení zraku (jak často mohou být lidé postiženi těmito nežádoucími účinky není známo).
 - Pokud Vás během léčby přípravkem Yuvanci postihnou tyto nežádoucí účinky, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Další nežádoucí účinky zahrnují

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- edém/zadržování tekutin (otok), obzvláště na kotnících a nohou
- bolest hlavy
- anemii (nízký počet červených krvinek) nebo pokles hemoglobinu (bílkovina v červených krvinkách, která přenáší kyslík v těle)
- pocit na zvracení (nauzea)
- dyspepsii (poruchy trávení)
- bolest břicha
- nepříjemné pocity v břiše
- nasofaryngitidu (zánět hrdla a nosu)
- bronchitidu (zánět dýchacích cest)
- myalgii (bolest svalů)
- bolest zad
- bolest nohou a rukou
- zarudnutí kůže

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvracení
- gastroesofageální refluxní nemoc (refluxní nemoc jícnu, kyselý reflux)
- synkopu (mdloby)
- migrénu
- chřipku
- infekci močových cest (infekce částí těla, kde se shromažďuje a vylučuje moč)
- infekci dýchacích cest (infekce dýchacího systému, infekce v hrudníku nebo v nose, nosních dutinách nebo hrdle, rýma)
- faryngitidu (zánět hrdla)
- epistaxi (krvácení z nosu)
- palpitace (silný tep, který může být rychlý nebo nepravidelný)
- tachykardii (zrychlený tep)

- zvýšení hladin jaterních enzymů, což se prokáže v krevních testech
- leukopenii (nízké hladiny bílých krvinek)
- trombocytopenii (nízké hladiny krevních destiček, což jsou složky napomáhající srážení krve)
- hypotenzi (nízký krevní tlak)
- rozmazané vidění
- zvýšené krvácení z dělohy
- vyrážku
- přecitlivělost (alergické reakce), včetně svědění

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- epileptické záchvaty
- přechodnou amnézii (ztráta paměti)
- náhlou srdeční smrt (kdy srdce neočekávaně přestane bít, což vede ke ztrátě vědomí a smrti)
- urtikarii (kopřivku)
- hyperhidrózu (nadměrné pocení)
- krvácení z penisu
- hematospermii (krev ve spermatu a/nebo moči)
- tinitus (zvonění v uších)
- hematurii (krev v moči)

Není známo (nelze určit)

- mozkovou mrtvici
- infarkt myokardu
- nestabilní anginu pectoris (bolest na hrudi)
- komorovou arytmií (abnormální srdeční rytmus, který vzniká v dolních komorách srdce)
- Stevensův-Johnsonův syndrom (těžká vyrážka s puchýři a olupováním kůže, zejména kolem úst, nosu, očí a pohlavních orgánů)
- exfoliativní dermatitidu (šupinatění nebo olupování kůže)
- retinální vaskulární okluzi (krevní sraženina v cévách zásobujících oko, která může způsobit rozmazané vidění nebo slepotu)
- poruchy zrakového pole
- náhlou ztrátu sluchu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Yuvanci uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte přípravek Yuvanci po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Yuvanci obsahuje

Léčivými látkami jsou macitentan a tadalafil.

Jedna 10mg/20mg potahovaná tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

Jedna 10mg/40mg potahovaná tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu.

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety

Hyprolosa

Částečně substituovaná hyprolosa (E 463a)

Monohydrát laktosy (viz bod 2 Přípravek Yuvanci obsahuje laktosu)

Magnesium-stearát (E 470b)

Mikrokrytalická celulóza (E 460i)

Polysorbát 80 (E 433)

Povidon (E 1201)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (viz bod 2 Přípravek Yuvanci obsahuje sodík)

Natrium-lauryl-sulfát

Potah tablety

Hypromelosa

Monohydrát laktosy

Oxid titaničitý (E 171)

Triacetin (E 1518)

Mastek (E 553b)

Přípravek Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety rovněž obsahuje červený oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Yuvanci vypadá a co obsahuje toto balení

Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety jsou růžové, podlouhlé potahované tablety s vyraženým „MT“ na jedné straně a „1020“ na straně druhé. Yuvanci 10 mg/20 mg se dodává jako 30 × 1 potahovaná tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech s integrovaným vysoušedlem.

Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety jsou bílé až bělavé, podlouhlé potahované tablety s vyraženým „MT“ na jedné straně a „1040“ na druhé straně. Yuvanci 10 mg/40 mg se dodává jako 30 × 1 potahovaná tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech s integrovaným vysoušedlem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.