

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yuvanci 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Yuvanci 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Yuvanci 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης και 20 mg ταδαλαφίλης.

Yuvanci 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης και 40 mg ταδαλαφίλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg/20 mg περιέχει περίπου 147 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg/40 mg περιέχει περίπου 253 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Yuvanci 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, επιμήκη, διαστάσεων 13 mm × 6 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «1020» στη μία πλευρά και «MT» στην άλλη πλευρά.

Yuvanci 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά έως σχεδόν λευκά, επιμήκη, διαστάσεων 15 mm × 7 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένη την την ένδειξη «1040» στη μία πλευρά και «MT» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Yuvanci ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης για τη μακροχρόνια θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε ενήλικες ασθενείς με λειτουργική κατηγορία (FC) II έως III κατά ΠΟΥ, οι οποίοι ήδη λαμβάνουν θεραπεία με το συνδυασμό μακιτεντάνης και ταδαλαφίλης που χορηγούνται ταυτόχρονα ως ξεχωριστά δισκία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ΠΑΥ.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Yuvanci είναι ένα δισκίο των 10 mg/40 mg λαμβανόμενο από στόματος μία φορά ημερησίως.

- Για ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία με 10 mg μακιτεντάνης και 40 mg ταδαλαφίλης ως ξεχωριστά δισκία, χρησιμοποιήστε το δισκίο Yuvanci 10 mg/40 mg
- Για ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία με 10 mg μακιτεντάνης και 20 mg ταδαλαφίλης ως ξεχωριστά δισκία, χρησιμοποιήστε το δισκίο Yuvanci 10 mg/20 mg. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10/40 mg μία φορά την ημέρα, βάσει ανεκτικότητας.

Το Yuvanci θα πρέπει να λαμβάνεται κάθε μέρα, την ίδια περίπου ώρα.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση του Yuvanci, ο ασθενής θα πρέπει να τη λάβει το συντομότερο δυνατόν και έπειτα να λάβει την επόμενη δόση στην κανονικά προγραμματισμένη ώρα. Ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει δύο δόσεις ταυτόχρονα εάν έχει παραλειφθεί μία δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η χρήση του Yuvanci δεν συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση ή σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min). Δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το Yuvanci αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, με ή χωρίς κίρρωση (κατηγορίας C κατά Child-Pugh), ή με κλινικά σημαντικές αυξημένες τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών, μεγαλύτερες από το 3πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (> 3×ULN) (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίας A ή B κατά Child-Pugh) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Yuvanci σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν μπορούν να σπαστούν και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, με ή χωρίς τροφή. Η επίδραση της θραύσης ή της κονιορτοποίησης δεν διερευνήθηκε.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου εντός των τελευταίων 90 ημερών.
- Κύηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

- Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ασθενείς με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, με ή χωρίς κίρρωση (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
- Αρχικές τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή/και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).
- Βαριά υπόταση ($< 90/50 \text{ mm Hg}$).
- Συγχορήγηση με νιτρικά άλατα ή διεγέρτες γουανυλικής κυλάσης (όπως η ριοσιγουάτη, βλ. παράγραφο 4.5).
- Ασθενείς με ιστορικό μη αρτηριτιδικής πρόσθιας ισχαιμικής οπτικής νευροπάθειας (NAION).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική λειτουργία

Οι αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (AST και ALT) έχουν συσχετιστεί με την ΠΑΥ και με τους ανταγωνιστές υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERA) (βλ. παράγραφο 4.8). Το Yuvanci αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, με ή χωρίς κίρρωση (κατηγορίας C κατά Child-Pugh) ή αυξημένες τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών, μεγαλύτερες από το 3πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ($> 3 \times \text{ULN}$). Εξετάσεις ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη του Yuvanci (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης και συνιστάται η μηνιαία παρακολούθηση της ALT και της AST. Εάν εμφανιστούν παρατεταμένες, ανεξήγητες, κλινικά σημαντικές αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών ή εάν οι αυξήσεις συνοδεύονται από αύξηση της χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$ ή από κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης (π.χ. ίκτερος), η θεραπεία με Yuvanci θα πρέπει να διακοπεί.

Το ενδεχόμενο επανέναρξης του Yuvanci μπορεί να εξεταστεί μετά την επαναφορά των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων εντός του φυσιολογικού εύρους σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης. Συνιστάται να ληφθεί η συμβουλή ηπατολόγου.

Χρήση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Η θεραπεία με Yuvanci θα πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μόνο εφόσον έχει επαληθευτεί η απουσία κύησης, όταν έχουν δοθεί κατάλληλες συμβουλές για λήψη αντισύλληψης και εφόσον χρησιμοποιείται αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6). Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Yuvanci. Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci για την έγκαιρη ανίχνευση της κύησης.

Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Η μείωση στις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης έχει σχετιστεί με ανταγωνιστές υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERA) συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι σχετιζόμενες με τη μακιτεντάνη μειώσεις της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης δεν ήταν προοδευτικές, σταθεροποιήθηκαν μετά τις πρώτες 4-12 εβδομάδες θεραπείας και παρέμειναν σταθερές στη διάρκεια χρόνιας θεραπείας. Περιπτώσεις αναιμίας στις οποίες ήταν αναγκαία η μετάγγιση αιμοσφαιρίων έχουν αναφερθεί με τη μακιτεντάνη και άλλους ERA. Η έναρξη του Yuvanci δεν συνιστάται σε ασθενείς με βαριάς μορφής αναιμία. Συνιστάται να μετρώνται οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Yuvanci και να επαναλαμβάνονται οι εξετάσεις στη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια

Περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος έχουν αναφερθεί με αγγειοδιασταλτικά (κυρίως με προστακυκλίνες), όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια. Συνεπώς, εάν εμφανιστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος όταν το Yuvanci χορηγηθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Καθώς δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη χορήγηση του Yuvanci σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια, η χορήγηση του Yuvanci σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Όραση

Οπτικά ελλείμματα, συμπεριλαμβανομένης της κεντρικής ορώδους χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας (CSCR), και περιστατικά ΝΑΙΟΝ έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με τη λήψη ταδαλαφίλης και άλλων αναστολέων PDE5. Οι περισσότερες περιπτώσεις CSCR επιλύθηκαν αυτόματα μετά τη διακοπή της ταδαλαφίλης. Αναφορικά με τη ΝΑΙΟΝ, αναλύσεις δεδομένων παρατήρησης υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο για οξεία ΝΑΙΟΝ σε άνδρες με στυτική δυσλειτουργία μετά από έκθεση στην ταδαλαφίλη ή σε άλλους αναστολείς PDE5. Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν Yuvanci θα πρέπει να ενημερώνονται ότι, σε περίπτωση αιφνίδιου οπτικού ελλείμματος, διαταραχής της οπτικής οξύτητας ή/και οπτικής παραμόρφωσης, θα πρέπει να σταματήσουν να παίρνουν Yuvanci και να συμβουλευτούν άμεσα ιατρό (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με γνωστές κληρονομικές εκφυλιστικές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς, συμπεριλαμβανομένης της μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδοπάθειας, δεν συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες και η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται.

Μείωση ακοής ή αιφνίδια απώλεια ακοής

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αιφνίδιας απώλειας της ακοής μετά τη χρήση ταδαλαφίλης. Παρόλο που, σε μερικές περιπτώσεις, υπήρχαν άλλοι παράγοντες κινδύνου (όπως ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, ιστορικό προηγούμενης απώλειας ακοής και σχετιζόμενες ασθένειες του συνδετικού ιστού), θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να αναζητούν άμεσα ιατρική βοήθεια σε περίπτωση αιφνίδιας μείωσης ή απώλειας της ακοής.

Πριαπισμός και ανατομική δυσμορφία του πέους

Έχει αναφερθεί πριαπισμός σε άνδρες που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της PDE5. Οι ασθενείς που εμφανίζουν στύσεις, οι οποίες διαρκούν 4 ώρες ή περισσότερο, θα πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα, ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια. Εάν ο πριαπισμός δεν αντιμετωπιστεί αμέσως, μπορεί να προκληθεί βλάβη του πείκου ιστού και μόνιμη απώλεια της στυτικής ικανότητας. Το Yuvanci θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ανατομική δυσμορφία του πέους (όπως η κάμψη, η ίνωση σπινθηροειδών σωμάτων ή η νόσος Peyronie) ή από ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από παθήσεις που ενδέχεται να προδιαθέτουν για πριαπισμό (όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, το πολλαπλό μυέλωμα ή η λευχαιμία).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Yuvanci σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, επομένως το Yuvanci δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό. Η χρήση του Yuvanci σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2). Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν υπόταση και αναιμία στη διάρκεια της θεραπείας με μακιτεντάνη. Συνεπώς, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης και της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της χρήσης του Yuvanci.

Αλληλεπιδράσεις

Η χρήση του Yuvanci θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 και δεν συνιστάται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς

αναστολείς του CYP3A4. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το Yuvanci χορηγείται ταυτόχρονα με έναν μέτριο αναστολέα τόσο του CYP3A4 όσο και του CYP2C9 (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιαγγειακές παθήσεις

Η χρήση του Yuvanci δεν συνιστάται σε ασθενείς με οποιαδήποτε από τις παρακάτω καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα.

- κλινικά σημαντική πάθηση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας
- συμπίεση του περικαρδίου
- περιοριστική ή συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια
- σημαντική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας
- απειλητικές για τη ζωή αρρυθμίες
- συμπτωματική στεφανιαία νόσος
- μη ελεγχόμενη υπέρταση.

Η ταδαλαφίλη έχει ιδιότητες συστηματικής αγγειοδιαστολής που μπορεί να οδηγήσουν σε παροδικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά κατά πόσο οι ασθενείς τους με ορισμένες υποκείμενες παθήσεις, όπως βαριά απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, ένδεια υγρών, αυτόνομη υπόταση, ή οι ασθενείς με υπόταση σε ανάπαυση θα μπορούσαν να επηρεαστούν αρνητικά από αυτές τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν α_1 αποκλειστές, η συγχορήγηση ταδαλαφίλης ενδέχεται να οδηγήσει σε συμπτωματική υπόταση σε ορισμένους ασθενείς. Συνεπώς, ο συνδυασμός Yuvanci και δοξαζοσίνης δεν συνιστάται.

Στο διπλά τυφλό τμήμα της μελέτης A DUE, αναφέρθηκαν συμβάντα καρδιακής ανεπάρκειας (n=4) εντός ενός μήνα από την έναρξη θεραπείας με Yuvanci σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα ειδικά για την ΠΑΥ. Δύο περιστατικά από τέσσερα επιλύθηκαν ενόσω οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία, ενώ στις δύο άλλες περιπτώσεις η θεραπεία διακόπηκε λόγω άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών [πρόσφατα τεκμηριωμένη διάγνωση Φλεβοαποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (αίτιο αποκλεισμού σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης) και αναιμία].

Έκδοχα με γνωστή δράση

Το Yuvanci περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης - γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Yuvanci

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4, συμπεριλαμβανομένων της ριφαμπικίνης, του βαλσαμόχορτου (St. John's wort), της καρβαμαζεπίνης και της φαινυτοΐνης, μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Yuvanci. Η ταυτόχρονη χρήση του Yuvanci θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως) μείωσε την έκθεση σταθερής κατάστασης στη μακιντεντάνη κατά 79%, αλλά δεν επηρέασε την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της.

Η ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως) μείωσε την AUC της ταδαλαφίλης κατά 88% και τη $C_{\max}$ κατά 46%, συγκριτικά με τις τιμές AUC και $C_{\max}$ μετά τη χορήγηση μόνο της ταδαλαφίλης (10 mg).

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Ο συνδυασμός του Yuvanci με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 όπως ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και σακουϊναβίρη δεν συνιστάται.

Η κετοκοναζόλη (400 mg μία φορά ημερησίως) αύξησε την έκθεση στην μακιτεντάνη κατά περίπου 2 φορές. Η έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της μακιτεντάνης μειώθηκε κατά 26%.

Η κετοκοναζόλη (200 mg ημερησίως) αύξησε την έκθεση σε εφάπαξ δόση (AUC) ταδαλαφίλης (10 mg) στο 2πλάσιο και τη $C_{\max}$ κατά 15%, συγκριτικά με τις τιμές AUC και $C_{\max}$ μόνο της ταδαλαφίλης.

Η κετοκοναζόλη (400 mg ημερησίως) αύξησε την έκθεση σε εφάπαξ δόση (AUC) ταδαλαφίλης (20 mg) στο 4πλάσιο και τη $C_{\max}$ κατά 22%.

Η ριτοναβίρη (200 mg δις ημερησίως), που είναι αναστολέας των CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 και CYP2D6, αύξησε την έκθεση σε εφάπαξ δόση (AUC) ταδαλαφίλης (20 mg) στο 2πλάσιο, χωρίς μεταβολή της $C_{\max}$.

Η ριτοναβίρη (500 mg ή 600 mg δις ημερησίως) αύξησε την έκθεση σε εφάπαξ δόση (AUC) ταδαλαφίλης (20 mg) κατά 32% και μείωσε τη $C_{\max}$ κατά 30%.

Διπλοί μέτριοι αναστολείς CYP3A4 και CYP2C9

Απαιτείται προσοχή όταν το Yuvanci χορηγείται ταυτόχρονα με μέτριους διπλούς αναστολείς του CYP3A4 και του CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη και αμιωδαρόνη).

Παρουσία φλουκοναζόλης 400 mg ημερησίως, ενός μέτριου διπλού αναστολέα του CYP3A4 και του CYP2C9, ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στη μακιτεντάνη κατά περίπου 3,8 φορές, με βάση ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής βασισμένο στη φυσιολογία (PBPK). Ωστόσο, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική αλλαγή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της μακιτεντάνης. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι αβεβαιότητες ενός τέτοιου μοντέλου.

Συγχορήγηση μέτριων αναστολέων του CYP3A4 με μέτριους αναστολείς του CYP2C9

Ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, κυκλοσπρίνη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, βεραπαμίλη) και ένας μέτριος αναστολέας του CYP2C9 (π.χ. μικοναζόλη και πιπερίνη) θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή εάν χορηγούνται ταυτόχρονα με το Yuvanci.

Συγχορήγηση μέτριων αναστολέων του CYP3A

Σε μελέτες *in vivo*, η κυκλοσπορίνη Α (100 mg δις ημερησίως), ένας συνδυαστικός αναστολέας των CYP3A4 και OATP, δεν μετέβαλε σε κλινικά σημαντικό βαθμό την έκθεση σε σταθερή κατάσταση στη μακιτεντάνη και τον ενεργό της μεταβολίτη.

Επιδράσεις του Yuvanci σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Από στόματος αντισυλληπτικό δισκίο

Σε *in vivo* μελέτες, η μακιτεντάνη σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική ενός από στόματος χορηγούμενου αντισυλληπτικού (νορεθιστερόνη 1 mg και αιθινυλική οιστραδιόλη 35 μg). Σε σταθερή κατάσταση, η ταδαλαφίλη (40 mg άπαξ ημερησίως) αύξησε την έκθεση (AUC) στην αιθινυλοιστραδιόλη κατά 26% και τη $C_{\max}$ κατά 70% συγκριτικά με τη χορήγηση του από στόματος αντισυλληπτικού μαζί με εικονικό φάρμακο. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική επίδραση της ταδαλαφίλης στη λεβονοργεστρέλη, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι η επίδραση στην αιθινυλεστραδιόλη οφείλεται στην αναστολή της εντερικής σουλφορυλίωσης από την ταδαλαφίλη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη, ωστόσο η αξιόπιστη αντισύλληψη είναι υποχρεωτική γαι τους χρήστες του Yuvanci (βλ. παράγραφο 4.6).

Τερβουταλίνη

Παρόμοια αύξηση της AUC και της $C_{\max}$ με αυτήν που παρατηρήθηκε με την αιθινυλοιστραδιόλη μπορεί να αναμένεται με την από στόματος χορήγηση τερβουταλίνης, πιθανώς λόγω αναστολής της εντερικής σουλφορυλίωσης από την ταδαλαφίλη. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι αβέβαιη.

Υποστρώματα του CYP1A2 (π.χ. θεοφυλλίνη)

Όταν ταδαλαφίλη 10 mg χορηγήθηκε με θεοφυλλίνη (ένας μη εκλεκτικός αναστολέας φωσφοδιεστεράσης) δεν υπήρξε καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση. Η μόνη φαρμακοδυναμική επίδραση ήταν μια μικρή (κατά 3,5 παλμούς ανά λεπτό) αύξηση του καρδιακού ρυθμού.

Υποστρώματα του CYP2C9 (π.χ. R-βαρφαρίνη)

Η μακιτεντάνη, όταν χορηγήθηκε σε πολλαπλές δόσεις των 10 mg μία φορά ημερησίως δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση στην S-βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9) ή στην R-βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP3A4) μετά από μία εφάπαξ δόση 25 mg βαρφαρίνης. Η φαρμακοδυναμική επίδραση της βαρφαρίνης στο Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) δεν επηρεάστηκε από τη μακιτεντάνη. Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του ενεργού της μεταβολίτη δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη. Η ταδαλαφίλη (10 και 20 mg) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση (AUC) στην S-βαρφαρίνη ή την R-βαρφαρίνη, δεν επηρέασε τις μεταβολές του χρόνου προθρομβίνης που επάγονται από τη βαρφαρίνη και δεν ενίσχυσε την αύξηση του χρόνου ροής που προκαλείται από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης (π.χ. διγοξίνη)

Η ταδαλαφίλη (40 mg μία φορά την ημέρα) δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης (υπόστρωμα της P-gp).

Φάρμακα που είναι υποστρώματα της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP):

Σε *in vivo* μελέτες, η μακιτεντάνη σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική ενός φαρμάκου που είναι υπόστρωμα της BCRP (ριοσιγουάτη 1 mg, ροσουβαστατίνη 10 mg).

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Νιτρικά άλατα

Σε κλινικές μελέτες, έχειδειχθεί ότι η ταδαλαφίλη (5, 10 και 20 mg) ενισχύει τις υποτασικές επιδράσεις των νιτρικών αλάτων. Αυτή η αλληλεπίδραση είχε διάρκεια περισσότερο από 24 ώρες και δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμη όταν είχαν παρέλθει 48 ώρες από την τελευταία δόση της ταδαλαφίλης. Συνεπώς, η χορήγηση του Yuvanai σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν οργανικά νιτρικά άλατα σε οποιαδήποτε μορφή, όπως νιτρογλυκερίνη, ισοσορβίτης και νιτρώδες αμύλιο, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ριοσιγουάτη

Σε κλινικές μελέτες, έχειδειχθεί ότι η ριοσιγουάτη ενισχύει τις υποτασικές επιδράσεις των αναστολέων PDE5. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ευνοϊκής κλινικής επίδρασης αυτού του συνδυασμού στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Η ταυτόχρονη χρήση ριοσιγουάτης και αναστολέων PDE5, συμπεριλαμβανομένης της ταδαλαφίλης, αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Αντιυπερτασικά (περιλαμβανομένων των Αποκλειστών διαύλων ασβεστίου)

Η συγχορήγηση δοξαζοσίνης (4 και 8 mg ημερησίως) και ταδαλαφίλης (5 mg ημερήσια δόση και 20 mg ως εφάπαξ δόση) ενισχύει την υποτασική επίδραση αυτού του α-αποκλειστή σε σημαντικό βαθμό. Η επίδραση αυτή διαρκεί τουλάχιστον δώδεκα ώρες και μπορεί να έχει συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της συγκοπής. Συνεπώς, ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης που διεξήχθησαν σε περιορισμένο αριθμό υγιών εθελοντών, δεν αναφέρθηκαν τέτοιες επιδράσεις με την αλφουζοσίνη ή την ταμσουλοζίνη.

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα, η ταδαλαφίλη σε δόση 20 mg ενδέχεται να επαγάγει μείωση της αρτηριακής πίεσης, η οποία (με εξαίρεση τη δοξαζοσίνη - βλ. παραπάνω) είναι γενικά μικρή και δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντική.

Αλκοόλ

Οι συγκεντρώσεις αλκοόλ δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση με ταδαλαφίλη (10 mg ή 20 mg). Επιπλέον, δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές στις συγκεντρώσεις της ταδαλαφίλης μετά τη συγχορήγηση με αλκοόλ.

Η ταδαλαφίλη (20 mg) δεν ενίσχυσε τη μέση μείωση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από το αλκοόλ (0,7 g/kg ή περίπου 180 ml αλκοόλ 40% [βότκα] σε άνδρα βάρους 80 kg), αλλά σε ορισμένα άτομα παρατηρήθηκαν ορθοστατική ζάλη και ορθοστατική υπόταση. Οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν γνώση αυτών των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η επίδραση του αλκοόλ στη γνωστική λειτουργία δεν ενισχύθηκε από την ταδαλαφίλη (10 mg).

Προστακυκλίνη και ανάλογά της όπως εποπροστενόλη ή ιλοπρόστη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Yuvanci όταν συγχορηγείται με προστακυκλίνη ή ανάλογά της δεν έχει μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης.

Θεραπείες για τη στυτική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα συνδυασμών της ταδαλαφίλης και άλλων αναστολέων PDE5 ή άλλων θεραπειών για τη στυτική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να μην λαμβάνουν Yuvanci με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η θεραπεία με Yuvanci θα πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μόνο εφόσον έχει επαληθευτεί η απουσία κύησης, όταν έχουν δοθεί κατάλληλες συμβουλές για λήψη αντισύλληψης και εφόσον χρησιμοποιείται αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Yuvanci. Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci για την έγκαιρη ανίχνευση της κύησης.

Το Yuvanci αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3).

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Yuvanci σε εγκύους.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μακιτεντάνης σε εγκύους. Μελέτες με την μακιτεντάνη σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο παραμένει άγνωστος.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ταδαλαφίλης σε εγκύους.

Το Yuvanci αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν οι δραστικές ουσίες του Yuvanci απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της μακιτεντάνης στο γάλα. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το Yuvanci αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Ανδρική γονιμότητα

Αναπτυξη ατροφίας των ορχικών σωληναρίων σε αρσενικά ζώα παρατηρήθηκε μετά από θεραπεία με μακιτεντάνη (βλ. παράγραφο 5.3). Μειώσεις του αριθμού σπερματοζωαρίων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ERAs. Η μακιτεντάνη, όπως και άλλοι ERAs, μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στη σπερματογένεση στους άνδρες.

Δύο κλινικές μελέτες με ταδαλαφίλη δεν υποδήλωσαν διαταραχή της γονιμότητας στον άνθρωπο, παρόλο που παρατηρήθηκε μια μείωση στη συγκέντρωση του σπέρματος σε ορισμένους άνδρες.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Yuvanci έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ενδέχεται να επέλθουν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κεφαλαλγία, υπόταση) που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ποια είναι η αντίδρασή τους στο Yuvanci, πριν οδηγήσουν ή χειριστούν μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (που εμφανίστηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Yuvanci) από τα δεδομένα της συνδυασμένης διπλά τυφλής / ανοικτής επισημάνσης μελέτης A DUE ήταν αναιμία/μείωση αιμοσφαιρίνης (22,2%), οίδημα/κατακράτηση υγρών (17,3%) και κεφαλαλγία (14,1%). Σε αυτή τη μελέτη, το πιο συχνό σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ήταν αναιμία (1,1% ή 2 ασθενείς), ακολουθούμενο από αίσθημα παλμών, υπόταση, αιμορραγία εντός του εμμηνορυσιακού κύκλου, οίδημα/κατακράτηση υγρών και γρίπη, που ανφέρθηκαν το κάθε ένα σε 1 ασθενή (0,5%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφάλειας που παρουσιάζεται παρακάτω βασίζεται σε δεδομένα για το Yuvanci και στο γνωστό προφίλ ασφάλειας των επιμέρους συστατικών, της μακιτεντάνης και της ταδαλαφίλης.

Τα δεδομένα ασφάλειας για το Yuvanci λήφθηκαν από μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική μελέτη Φάσης 3 (A DUE) και μια παράταση ανοικτής επισημάνσης σε ασθενείς με ΠΑΥ. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που έλαβαν Yuvanci ήταν 185 ασθενείς με διάμεση έκθεση στο Yuvanci 59,9 εβδομάδων.

Γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες για τη μακιτεντάνη και την ταδαλαφίλη οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη A DUE, συμπεριλαμβάνονται στον πίνακα 1, βάσει των συνταγογραφικών πληροφοριών για τα επιμέρους συστατικά, τη μακιτεντάνη και την ταδαλαφίλη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος στο MedDRA και με τη συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός της κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ΠΑΥ οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Υντανσί, μακιτεντάνη ή/και ταδαλαφίλη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες)	Συχνότητα ^α
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Βρογχίτιδα ^β	Πολύ συχνές
	Γρίπη	Συχνές
	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	Συχνές
	Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Συχνές
	Φαρυγγίτιδα ^β	Συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία/ Μειωμένη αιμοσφαιρίνη ^γ	Πολύ συχνές
	Λευκοπενία	Συχνές
	Θρομβοπενία ^α	Συχνές
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία ^α (συμπεριλαμβανομένου Κνησμού ^δ)	Συχνές
	Αγγειοοίδημα ^α	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
	Συγκοπή	Πολύ συχνές
	Ημικρανία ^α	Συχνές
	Επιληπτική κρίση ^ε	Όχι συχνές
	Παροδική αμνησία ^ε	Όχι συχνές
	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ^ε (συμπεριλαμβανομένων αιμορραγικών επεισοδίων)	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
Διαταραχές του οφθαλμού	Όραση θαμπή	Συχνές
	Μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (ΝΑΙΟΝ) ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
	Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
	Έλλειμμα οπτικού πεδίου ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
	Κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβόες ^ε	Όχι συχνές
	Αιφνίδια απώλεια ακοής ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	Συχνές
	Ταχυκαρδία ^α	Συχνές
	Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ^ε	Όχι συχνές
	Έμφραγμα μυοκαρδίου ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
	Ασταθής στηθάγχη ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
	Κοιλιακή αρρυθμία ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
Αγγειακές διαταραχές	Ερυθρίαση ^{α, ζ}	Πολύ συχνές
	Υπόταση	Συχνές
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Ρινοφαρυγγίτιδα ^α (συμπεριλαμβανομένης ρινικής συμφόρησης, συμφόρησης παραρρινίου κόλπου και ρινίτιδας)	Πολύ συχνές
	Επίσταξη	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία ^α	Πολύ συχνές
	Δυσπεψία ^α	Πολύ συχνές
	Κοιλιακή δυσφορία ^α	Πολύ συχνές

	Κοιλιακό άλγος ^α	Πολύ συχνές
	Έμετος	Συχνές
	Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος	Συχνές
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένες τρανσαμινάσες	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Συχνές
	Κνίδωση ^ε	Όχι συχνές
	Υπεριδρωσία ^ε	Όχι συχνές
	Σύνδρομο Stevens-Johnson ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυαλγία ^α	Πολύ συχνές
	Πόνος σε ράχη ^α	Πολύ συχνές
	Άλγος σε άκρο ^α	Πολύ συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Αιματουρία ^ε	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αυξημένη αιμορραγία της μήτρας ^η	Συχνές
	Πριαπισμός ^ε	Όχι συχνές
	Αιμορραγία πέους ^ε	Όχι συχνές
	Αιματοσπερμία ^ε	Όχι συχνές
	Παρατεταμένες στύσεις ^ε	Μη γνωστής συχνότητας ^{στ}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Οίδημα ^θ	Πολύ συχνές
	Κατακράτηση υγρών ^θ	Πολύ συχνές
	Διόγκωση προσώπου	Συχνές
	Θωρακικό άλγος	Συχνές

^α Όταν η ίδια ανεπιθύμητη ενέργεια έχει παρατηρηθεί με περισσότερα του ενός φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μακιτεντάνη, ταδαλαφίλη και Yuvanci), παρουσιάζεται η κατηγορία που εμφάνισε την υψηλότερη συχνότητα.

^β Δεν παρατηρήθηκε με το Yuvanci στα δεδομένα της διπλά τυφλής μελέτης, αλλά αναφέρθηκε με τη μονοθεραπεία με μακιτεντάνη.

^γ Περιλαμβάνει αναιμία, σιδηροπενική αναιμία, αναιμία χρόνιας νόσου, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, ορθόχρωμη αναιμία, πανκυτταροπενία, αναιμία από απώλεια αίματος και μυελοϊνωση.

^δ Κνησμός αναφέρθηκε με τη μακιτεντάνη, με συχνότητα όχι συχνές.

^ε Δεν παρατηρήθηκε με το Yuvanci στα δεδομένα της διπλά τυφλής μελέτης, αλλά αναφέρθηκε με τη μονοθεραπεία με ταδαλαφίλη.

^{στ} Συμβάντα που δεν αναφέρθηκαν στις εγκριτικές μελέτες και δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν περιληφθεί στον πίνακα ως αποτέλεσμα των δεδομένων που προέκυψαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος ή από κλινικές μελέτες από τη χρήση της ταδαλαφίλης για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας.

^ζ Περιλαμβάνει ερυθρίαση και έξαψη.

^η Περιλαμβάνει έντονη εμμηνορροϊκή αιμορραγία, αιμορραγία εντός του εμμηνορυσιακού κύκλου, πολυμηνορραγία και κοιλική αιμορραγία. Η συχνότητα βασίστηκε στην έκθεση σε γυναίκες.

^θ Περιλαμβάνει οίδημα περιφερικό, περιφερική διόγκωση, γενικευμένο οίδημα, οίδημα του μυελού των οστών, κατακράτηση υγρών, διόγκωση άρθρωσης, οίδημα, υπερογκαιμία και περικαρδιακή συλλογή.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπόταση

Η υπόταση έχει συσχετιστεί με τη χρήση των ERAs συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης. Στη διπλά-τυφλή περίοδο της μελέτης A DUE με το Yuvanci σε ασθενείς με ΠΑΥ, η επίπτωση της υπότασης ήταν 7,5% στο σκέλος του Yuvanci. Δεν αναφέρθηκαν συμβάντα υπότασης στα σκέλη μονοθεραπείας με μακιτεντάνη και ταδαλαφίλη. Η επίπτωση της υπότασης για το Yuvanci στη συνδυασμένη διπλά-τυφλή / ανοικτής επισημάνσεως μελέτη ήταν 6,5%.

Στη SERAPHIN, μια μακροχρόνια, διπλά-τυφλή μελέτη της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ, υπόταση αναφέρθηκε για το 7,0% και το 4,4% στα σκέλη των ασθενών υπό μονοθεραπεία με 10 mg μακιτεντάνης και υπό εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Οίδημα/κατακράτηση υγρών

Το οίδημα/η κατακράτηση υγρών συσχετίστηκαν με τη χρήση των ERAs, συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης. Στη διπλά-τυφλή περίοδο της μελέτης A DUE με το Yuvanci σε ασθενείς με ΠΑΥ, η επίπτωση του Οιδήματος/της κατακράτησης υγρών ήταν 20,6%, 14,3% και 15,9% στα σκέλη του Yuvanci, της μακιτεντάνης και της ταδαλαφίλης, αντίστοιχα. Η επίπτωση οιδήματος/κατακράτησης υγρών για το Yuvanci στη συνδυασμένη διπλά-τυφλή / ανοικτής επισήμανσης φάση ήταν 17,3%.

Στη SERAPHIN, η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων οιδήματος στα σκέλη μονοθεραπείας με 10 mg μακιτεντάνης και εικονικού φαρμάκου ήταν 21,9% και 20,5%, αντίστοιχα.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Ηπατικές αμινοτρανσφεράσες

Στη διπλά τυφλή περίοδο της μελέτης A DUE με το Yuvanci σε ασθενείς με ΠΑΥ, η επίπτωση των αυξημένων τρανσαμινασών $\geq 3 \times \text{ULN}$ ήταν 1,0% και 4,5% στα σκέλη του Yuvanci και της ταδαλαφίλης, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκε αύξηση των τρανσαμινασών $\geq 3 \times \text{ULN}$ στο σκέλος της μακιτεντάνης. Η επίπτωση των αυξημένων αμινοτρανσφερασών $\geq 3 \times \text{ULN}$ ήταν 3,4% και η επίπτωση των αυξημένων αμινοτρανσφερασών $\geq 8 \times \text{ULN}$ ήταν 1,1% για το Yuvanci στη συνδυασμένη διπλά-τυφλή / ανοικτής επισήμανσης φάση.

Στη SERAPHIN, η επίπτωση των αυξήσεων των αμινοτρανσφερασών (ALT/AST) σε επίπεδο $> 3 \times \text{ULN}$ ήταν 3,4% για τη μονοθεραπεία με 10 mg μακιτεντάνης και 4,5% για το εικονικό φάρμακο. Αυξήσεις $> 5 \times \text{ULN}$ εμφανίστηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με 10 mg μακιτεντάνης έναντι 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Μειώσεις αιμοσφαιρίνης και αναιμία

Στη διπλά-τυφλή περίοδο της μελέτης A DUE με το Yuvanci σε ασθενείς με ΠΑΥ, η επίπτωση της αναιμίας ήταν 18,7%, 2,9% και 2,3% στα σκέλη του Yuvanci, της μακιτεντάνης και της ταδαλαφίλης, αντίστοιχα. Η μέση μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης από την αρχική τιμή την εβδομάδα 16 ήταν μεγαλύτερη σε μέγεθος για το Yuvanci συγκριτικά με τη μακιτεντάνη και την ταδαλαφίλη: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) και 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) στα σκέλη του Yuvanci, της μακιτεντάνης και της ταδαλαφίλης, αντίστοιχα. Στη συνδυασμένη διπλά τυφλή / ανοικτής επισήμανσης φάση της μελέτης, η θεραπεία με Yuvanci συσχετίστηκε με μείωση στη μέση συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης κατά 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) από την έναρξη έως την εβδομάδα 47 (106 ασθενείς).

Στη SERAPHIN, η μονοθεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg συσχετίστηκε με μέση μείωση της αιμοσφαιρίνης ίση με 1 g/dl (0,69 mmol/l) έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Λευκά αιμοσφαίρια

Στη διπλά-τυφλή / ανοικτής επισήμανσης περίοδο της μελέτης A DUE με το Yuvanci σε ασθενείς με ΠΑΥ, η μέση μείωση από την αρχική τιμή των λευκοκυττάρων την εβδομάδα 16 ήταν μεγαλύτερη με το Yuvanci σε σύγκριση με τη μακιτεντάνη και την ταδαλαφίλη: $1,4 \times 10^9/\text{l}$ στο σκέλος του Yuvanci και $0,5 \times 10^9/\text{l}$ στα σκέλη της μακιτεντάνης και της ταδαλαφίλης. Στη συνδυασμένη διπλά τυφλή / ανοικτής επισήμανσης φάση της μελέτης, η θεραπεία με Yuvanci συσχετίστηκε με μείωση του μέσου αριθμού των λευκοκυττάρων κατά $1,2 \times 10^9/\text{l}$ από την έναρξη έως την εβδομάδα 47 (106 ασθενείς).

Στη SERAPHIN, η μονοθεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg συσχετίστηκε με μείωση στον μέσο αριθμό λευκοκυττάρων σε σχέση με την αρχική τιμή ίση με $0,7 \times 10^9/\text{l}$ έναντι καμίας μεταβολής στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αιμοπετάλια

Στη διπλά-τυφλή περίοδο της μελέτης A DUE με το Yuvanci σε ασθενείς με ΠΑΥ, η μέση μείωση από την αρχική τιμή των αιμοπεταλίων την εβδομάδα 16 στο σκέλος του Yuvanci ήταν $16,2 \times 10^9/\text{l}$ συγκριτικά με $19,3 \times 10^9/\text{l}$ και $5,6 \times 10^9/\text{l}$ στα σκέλη της μακιτεντάνης και της ταδαλαφίλης,

αντίστοιχα. Στη συνδυασμένη διπλά τυφλή / ανοικτής επισημάνσης φάση της μελέτης, η θεραπεία με Yuvanci συσχετίστηκε με μείωση του μέσου αριθμού των αιμοπεταλίων κατά $16,6 \times 10^9/l$ από την έναρξη έως την εβδομάδα 47 (104 ασθενείς).

Στη SERAPHIN, η μονοθεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg συσχετίστηκε με μείωση του μέσου αριθμού αιμοπεταλίων σε σχέση με την αρχική τιμή ίση με $17 \times 10^9/l$, έναντι μέσης μείωσης ίσης με $11 \times 10^9/l$ στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η μακιτεντάνη χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση έως τα 600 mg σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος. Η ταδαλαφίλη χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση έως τα 500 mg σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση μικρότερων δόσεων. Με βάση τα δεδομένα για τα επιμέρους συστατικά, η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να φανεί αποτελεσματική. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζεται η συνήθης υποστηρικτική αγωγή, όπως απαιτείται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιυπερτασικά, αντιυπερτασικά για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, κωδικός ATC: C02KX54.

Μηχανισμός δράσης

Το Yuvanci είναι μια θεραπεία συνδυασμού σε ένα δισκίο η οποία περιέχει δύο από στόματος χορηγούμενες ουσίες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης: μακιτεντάνη, έναν ανταγωνιστή υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERA), και ταδαλαφίλη, έναν αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE5i).

Η μακιτεντάνη είναι ένας από στόματος δραστικός, ισχυρός ανταγωνιστής υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ET), που δρα τόσο στους υποδοχείς ET_A όσο και στους υποδοχείς ET_B και έχει περίπου 100 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για τους υποδοχείς ET_A συγκριτικά με τους ET_B *in vitro*. Η μακιτεντάνη εμφανίζει υψηλή συνάφεια και παρατεταμένη κατάληψη των υποδοχέων της ET σε λεία μυϊκά κύτταρα της ανθρώπινης πνευμονικής αρτηρίας. Η ET-1 και οι υποδοχείς της (ET_A και ET_B) διαμεσολαβούν μια πληθώρα επιδράσεων, όπως είναι η αγγειοσυστολή, η ίνωση, ο πολλαπλασιασμός, η υπερτροφία και η φλεγμονή. Σε παθολογικές καταστάσεις όπως η ΠΑΥ, το τοπικό σύστημα της ET αυξορρυθμίζεται και ενέχεται σε αγγειακή υπερτροφία και βλάβη οργάνων.

Η ταδαλαφίλη είναι ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας της PDE5, του ενζύμου που ευθύνεται για την αποικοδόμηση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με δυσλειτουργία στην απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου από το αγγειακό ενδοθήλιο και επακόλουθη μείωση των συγκεντρώσεων της cGMP στις λείες μυϊκές ίνες των πνευμονικών αγγείων. Η PDE5 είναι η επικρατούσα φωσφοδιεστεράση στο πνευμονικό αγγειακό σύστημα. Η αναστολή της PDE5 από την ταδαλαφίλη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της cGMP, οδηγώντας σε χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των πνευμονικών αγγείων και σε αγγειοδιαστολή της πνευμονικής αγγειακής κοίτης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Yuvanci καταδείχθηκε σε μια πολυεθνική, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, προσαρμοστική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων (A DUE) σε 187 ασθενείς με ΠΑΥ (FC II–III κατά ΠΟΥ). Η μελέτη σχεδιάστηκε για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Yuvanci με καθεμία από τις μονοθεραπείες, με μακιτεντάνη ή με ταδαλαφίλη. Οι ασθενείς με πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) τουλάχιστον $240 \text{ dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5$ τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν Yuvanci (μακιτεντάνη 10 mg και ταδαλαφίλη 40 mg) (n=108), μονοθεραπεία με 10 mg μακιτεντάνη (n=35) ή μονοθεραπεία με 40 mg ταδαλαφίλη (n=44), μία φορά ημερησίως.

Για τους ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπευτική δόση ενός PDE-5i κατά την έναρξη, υπήρξε μια περίοδος τιτλοποίησης διάρκειας 1 εβδομάδας με μακιτεντάνη 10 mg και ταδαλαφίλη 20 mg.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου θεραπείας (n=186) είτε δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία (52,7%) με οποιαδήποτε μονοθεραπεία για την ΠΑΥ, είτε ήταν υπό αγωγή με έναν ERA (17,2%), ή με έναν PDE5i (30,1%). Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν ιδιοπαθή ΠΑΥ (50,5%), κληρονομική ΠΑΥ (4,8%), ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού (34,9%) ή ΠΑΥ σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια (3,2%). Η μέση ηλικία ήταν 50,2 έτη (εύρος 18–80), το 20,4% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, το 22% ήταν άνδρες και το 61,8% ήταν λευκοί. Κατά τον χρόνο της ένταξης, το 51,1% των ασθενών ήταν λειτουργικής κατηγορίας II κατά ΠΟΥ και το 48,9% ήταν λειτουργικής κατηγορίας III κατά ΠΟΥ.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η μεταβολή της PVR, εκφραζόμενη ως ο λόγος της τιμής την Εβδομάδα 16 προς την αρχική τιμή σε ασθενείς με ΠΑΥ, για τη σύγκριση του Yuvanci έναντι των επιμέρους μονοθεραπειών.

Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στη μέση απόσταση βάρδισης κατά τη δοκιμασία 6 λεπτών (6MWD) από την έναρξη έως τις 16 εβδομάδες θεραπείας σε ασθενείς με ΠΑΥ, για τη σύγκριση του Yuvanci έναντι των επιμέρους μονοθεραπειών.

Αιμοδυναμική

Η θεραπεία με Yuvanci οδήγησε σε στατιστικά σημαντική επίδραση ίση με 0,71 (95% CI 0,61, 0,82, $p < 0,0001$), που αντιπροσωπεύει μία μείωση 29% της PVR σε σύγκριση με τη μακιτεντάνη, και ίση με 0,72 (95% CI 0,64, 0,80, $p < 0,0001$), που αντιπροσωπεύει μία μείωση 28% της PVR σε σύγκριση με την ταδαλαφίλη (Πίνακας 2). Σταθερή αποτελεσματικότητα του Yuvanci όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο διαπιστώθηκε σε όλες τις υποομάδες ως προς την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και τη λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ κατά την έναρξη. Επιπλέον, σταθερή αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε σε ασθενείς οι οποίοι είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία είτε είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε έναν ERA ή PDE5i.

Πίνακας 2: Μεταβολή της PVR από την έναρξη έως την εβδομάδα 16 της θεραπείας

	Πρωτοθεραπευόμενοι και με προηγούμενη θεραπεία με ERA		Πρωτοθεραπευόμενοι και με προηγούμενη θεραπεία με PDE-5i	
	Μακιτεντάνη (n=35)	Yuvanci (n=70)	Ταδαλαφίλη (n=44)	Yuvanci (n=86)
Μέση PVR κατά την έναρξη (95% CI)	816 (683, 949)	834 (687, 982)	802 (639, 965)	885 (749, 1020)
Μείωση στη μέση PVR την Εβδομάδα 16 ($\text{dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5$) (95% CI)	-162 (-242, -82)	-371 (-471, -270)	-181 (-251, -111)	-385 (-468, -301)

Γεωμετρική μέση PVR (Εβδομάδα 16/ Έναρξη) (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)
Λόγοι γεωμετρικών μέσων (95% CI)		0,71 (0,61, 0,82)		0,72 (0,64, 0,80)
p-τιμή αμφίπλευρου ελέγχου		<0,0001		<0,0001

PVR=πνευμονική αγγειακή αντίσταση, CI=διαστήματα εμπιστοσύνης, n=αριθμός ασθενών.

Ικανότητα άσκησης

Παρατηρήθηκε αριθμητική αύξηση της 6MWD με το Yuvanci σε σύγκριση με τη μακιτεντάνη ή την ταδαλαφίλη (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Μεταβολή της μέσης 6MWD από την έναρξη έως την εβδομάδα 16 της θεραπείας

	Πρωτοθεραπευόμενοι και με προηγούμενη θεραπεία με ERA		Πρωτοθεραπευόμενοι και με προηγούμενη θεραπεία με PDE-5i	
	Μακιτεντάνη (n=35)	Yuvanci (n=70)	Ταδαλαφίλη (n=44)	Yuvanci (n=86)
Μέση τιμή κατά την έναρξη (95% CI)	347 (318, 377)	354 (330, 379)	362 (341, 383)	351 (330, 372)
Μεταβολή από την έναρξη την Εβδομάδα 16 (m) μέση τιμή (95% CI)	39 (15, 62)	53 (32, 74)	16 (3, 29)	43 (27, 60)
Διαφορές μέσων τιμών (95% CI)		16 (-17, 49)		25 (-0,9, 52)
p-τιμή αμφίπλευρου ελέγχου		0,38		0,06

CI=διαστήματα εμπιστοσύνης, 6MWD=απόσταση βάδισης κατά τη δοκιμασία 6 λεπτών, n=αριθμός ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Yuvanci σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ΠΑΥ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βιοδιαθεσιμότητα της μακιτεντάνης και της ταδαλαφίλης χορηγούμενων ως Yuvanci ήταν συγκρίσιμη με εκείνη όταν η μακιτεντάνη 10 mg και η ταδαλαφίλη 40 mg συγχρηγήθηκαν ως ξεχωριστά σκευάσματα. Η βιοϊσοδυναμία τεκμηριώθηκε μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσεων σε υγιή άτομα. Η βιοϊσοδυναμία του Yuvanci (μακιτεντάνη 10 mg / ταδαλαφίλη 20 mg) τεκμηριώθηκε επίσης για τα επιμέρους συστατικά, τη μακιτεντάνη 10 mg και την ταδαλαφίλη 20 mg.

Απορρόφηση

Όταν το Yuvanci (10 mg μακιτεντάνη/40 mg ταδαλαφίλη) χορηγήθηκε σε υγιή άτομα μαζί με ένα γεύμα υψηλών λιπαρών, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και η AUC της ταδαλαφίλης παρέμεινε αμετάβλητη, ενώ η C_{max} αυξήθηκε κατά 45%. Αυτή η αύξηση της C_{max} της ταδαλαφίλης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης 10 mg και της ταδαλαφίλης 20 mg μετά από χορήγηση δισκίου του Yuvanci (μακιτεντάνη 10 mg και ταδαλαφίλη 20 mg) σε υγιή άτομα μετά από γεύμα υψηλών λιπαρών και υψηλών θερμίδων.

Μακιτεντάνη

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της μακιτεντάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 9 ώρες μετά τη χορήγηση.

Ταδαλαφίλη

Μετά την από στόματος χορήγηση, η ταδαλαφίλη απορροφάται αμέσως και η μέση μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνεται σε διάμεσο χρόνο περίπου 2 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ταδαλαφίλης μετά την από στόματος χορήγηση δόσεων δεν έχει προσδιοριστεί.

Κατανομή

Μακιτεντάνη

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεσμεύονται ισχυρά στις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%), κατά κύριο λόγο στη λευκωματίνη και σε μικρότερο βαθμό στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, ACT-132577, κατανέμονται καλά στους ιστούς, όπως υποδεικνύεται από τον φαινόμενο όγκο κατανομής (V_{ss}/F) που ανέρχεται σε περίπου 50 l και 40 l για την μακιτεντάνη και το ACT-132577, αντίστοιχα.

Ταδαλαφίλη

Ο μέσος όγκος κατανομής είναι περίπου 77 l, γεγονός που δείχνει ότι η ταδαλαφίλη κατανέμεται στους ιστούς. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, το 94% της ταδαλαφίλης στο πλάσμα είναι δεσμευμένο με πρωτεΐνες. Η πρωτεϊνική δέσμευση δεν επηρεάζεται από επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Λιγότερο από το 0,0005 % της χορηγηθείσας δόσης βρέθηκε στο σπέρμα υγιών εθελοντών.

Βιομετασχηματισμός

Μακιτεντάνη

Η μακιτεντάνη έχει τέσσερις κύριες οδούς μεταβολισμού. Η οξειδωτική αποπροπυλίωση του σουλφαμιδίου αποδίδει έναν φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη. Η αντίδραση αυτή εξαρτάται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP), κυρίως από το CYP3A4 (περίπου 99%) με ελάχιστες συνεισφορές των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19. Ο ενεργός μεταβολίτης κυκλοφορεί στο ανθρώπινο πλάσμα και ενδέχεται να συνεισφέρει στη φαρμακολογική επίδραση. Άλλες οδές μεταβολισμού αποδίδουν προϊόντα χωρίς φαρμακολογική δράση. Για αυτές τις οδούς, το CYP2C9 διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο, με μικρές συνεισφορές από τα CYP2C8, CYP2C19 και CYP3A4.

Ταδαλαφίλη

Η ταδαλαφίλη μεταβολίζεται κυρίως από την ισομορφή CYP3A4. Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης είναι το μεθυλο-κατεχολ-γλυκουρονίδιο. Ο μεταβολίτης αυτός είναι τουλάχιστον 13.000 φορές λιγότερο δραστήσιμος από την ταδαλαφίλη προς την PDE5. Επομένως, ο μεταβολίτης δεν αναμένεται να είναι κλινικά ενεργός στις παρατηρούμενες συγκεντρώσεις του.

Αποβολή

Μακιτεντάνη

Οι συγκεντρώσεις της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα μειώνονται αργά, με φαινόμενη ημιζωή αποβολής περίπου 16 ώρες και 48 ώρες, αντίστοιχα. Η μακιτεντάνη απεκκρίνεται μόνο μετά από εκτεταμένο μεταβολισμό. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω των ούρων, που αντιστοιχεί στο 50% περίπου της δόσης.

Ταδαλαφίλη

Η μέση κάθαρση της από στόματος χορηγούμενης ταδαλαφίλης είναι 3,4 l/h, ενώ η μέση ημιζωή της είναι 24 ώρες σε υγιή άτομα.

Η ταδαλαφίλη απεκκρίνεται κυρίως με τη μορφή μη ενεργών μεταβολιτών, κατά κύριο λόγο στα κόπρανα (περίπου το 61% της δόσης) και σε μικρότερο βαθμό στα ούρα (περίπου το 36% της δόσης).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Μακιτεντάνη

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης είναι ανάλογη της δόσης έως και τα 30 mg.

Ταδαλαφίλη

Σε ένα δοσολογικό εύρος από 2,5 έως 20 mg, η έκθεση (AUC) στην ταδαλαφίλη αυξάνεται αναλογικά με τη δόση σε υγιή άτομα. Σε δόσεις μεταξύ 20 mg και 40 mg, παρατηρείται αύξηση της έκθεσης που είναι λιγότερο από αναλογική. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης δόσεων ταδαλαφίλης 20 mg και 40 mg μία φορά ημερησίως, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 5 ημερών, και η έκθεση είναι περίπου 1,5 φορά μεγαλύτερη από εκείνη που επιτυγχάνεται μετά από τη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης.

Μελέτες φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων

Στις κλινικές τους δόσεις, η μακιτεντάνη και η ταδαλαφίλη δεν έχουν γνωστή επίδραση στις ισομορφές του CYP450 ή τους μεταφορείς.

Μακιτεντάνη ή ταδαλαφίλη ως υπόστρωμα μεταφορέων φαρμάκων:

Η μακιτεντάνη δεν αποτελεί υπόστρωμα για την P-gp/MDR-1. Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι σχετικά υποστρώματα των OATP1B1 και OATP1B3, ωστόσο εισέρχονται στο ήπαρ με παθητική διάχυση. Η ταδαλαφίλη είναι ένα υπόστρωμα της P-gp.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του Yuvanci δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Η έκθεση στη μακιτεντάνη και στον ενεργό μεταβολίτη της ήταν αυξημένη κατά 1,3 και 1,6 φορές, αντίστοιχα, σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία. Η αύξηση αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική για τη μονοθεραπεία με μακιτεντάνη.

Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες με τη χρήση εφάπαξ δόσεων ταδαλαφίλης (5 έως 20 mg), η έκθεση (AUC) στην ταδαλαφίλη περίπου διπλασιάστηκε σε άτομα με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 51 έως 80 ml/min) ή μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 31 έως 50 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία και σε άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπό αιμοδιύλιση. Σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση, η C_{max} ήταν αυξημένη κατά 41% σε σύγκριση με εκείνη που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα. Η αιμοδιύλιση έχει αμελητέα συμβολή στην αποβολή της ταδαλαφίλης.

Το Yuvanci δεν συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση ή σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min) λόγω της αυξημένης έκθεσης (AUC) στην ταδαλαφίλη, της έλλειψης κλινικής εμπειρίας και της έλλειψης ικανότητας επηρεασμού της κάθαρσης μέσω της αιμοδιύλισης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η φαρμακοκινητική του Yuvanci δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Η έκθεση στην μακιτεντάνη ήταν μειωμένη κατά 21%, 34% και 6%, και για τον ενεργό μεταβολίτη κατά 20%, 25% και 25%, σε άτομα με ήπια, μέτρια ή βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, αντίστοιχα. Η μείωση αυτή δεν θεωρείται κλινικά σημαντική για τη μονοθεραπεία με μακιτεντάνη.

Η έκθεση (AUC) στην ταδαλαφίλη σε άτομα με ήπια και μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (Κατηγορίας A και B Child-Pugh) είναι συγκρίσιμη με την έκθεση σε υγιή άτομα όταν χορηγείται δόση των 10 mg. Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια (Κατηγορίας C κατά Child-Pugh). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση δόσεων ταδαλαφίλης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Ασθενείς με ΠΑΥ

Η έκθεση στη μακιτεντάνη και στον ενεργό της μεταβολίτη σε ασθενείς με ΠΑΥ ήταν περίπου 1,2 φορές και 1,3 φορές υψηλότερη από ό,τι σε υγιή άτομα, αντίστοιχα.

Η έκθεση στην ταδαλαφίλη σε ασθενείς με ΠΑΥ ήταν 1,3 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι σε υγιή άτομα. Οι διαφορές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Δεν παρατηρούνται κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και της ταδαλαφίλης στους ηλικιωμένους ή λόγω της φυλής ή του φύλου.

Δεν παρατηρούνται κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της ταδαλαφίλης σε ασθενείς με διαβήτη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες με το Yuvanci. Τα μη κλινικά τοξικολογικά δεδομένα βασίζονται σε ευρήματα από μελέτες με τη μακιτεντάνη και την ταδαλαφίλη ξεχωριστά.

Μακιτεντάνη

Σε σκύλους παρατηρήθηκε πάχυνση του εσωτερικού στρώματος των στεφανιαίων αρτηριών σε έκθεση 17 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη έκθεση μετά από 4 έως 39 εβδομάδες θεραπείας. Λόγω της ειδικής για το είδος ευαισθησίας και του περιθωρίου ασφάλειας, αυτό το εύρημα δεν θεωρείται σχετικό για τον άνθρωπο.

Η μακιτεντάνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια τυπική σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών. Η μακιτεντάνη δεν ήταν φωτοτοξική *in vivo* ύστερα από μία εφάπαξ δόση σε εκθέσεις έως 24 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση.

Μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών δεν αποκάλυψαν ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση σε εκθέσεις 18 φορές και 116 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση, σε αρουραίους και ποντίκια, αντίστοιχα.

Διάταση των ορχικών σωληναρίων παρατηρήθηκε σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας με αρσενικούς αρουραίους και σκύλους, με περιθώρια ασφάλειας 11,6 και 5,8, αντίστοιχα. Η διάταση των σωληναρίων ήταν πλήρως αναστρέψιμη. Ύστερα από 2 έτη θεραπείας, παρατηρήθηκε ατροφία των ορχικών σωληναρίων σε αρουραίους, σε έκθεση 4 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη έκθεση.

Παρατηρήθηκε υποσπερματογένεση στην εφ' όρου ζωής μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους και στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους, σε εκθέσεις που παρέχουν περιθώρια ασφάλειας 9,7 στους αρουραίους και 23 στους σκύλους. Τα περιθώρια ασφάλειας για τη γονομότητα ήταν 18 για τους αρσενικούς και 44 για τους θηλυκούς αρουραίους.

Η μακιτεντάνη ήταν τερατογόνος σε κονίκλους και αρουραίους, σε όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν. Και στα δύο είδη εμφανίστηκαν καρδιαγγειακές ανωμαλίες και ανωμαλίες συνένωσης του κάτω γναθιαίου τόξου.

Η χορήγηση μακιτεντάνης σε θηλυκούς αρουραίους από τα τελικά στάδια της κύησης μέχρι τη γαλουχία, με έκθεση της μητέρας 5 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη έκθεση, προκάλεσε μειωμένη επιβίωση των νεογνών και δυσλειτουργία της αναπαραγωγικής ικανότητας των απογόνων, οι οποίοι εκτέθηκαν στη μακιτεντάνη στη διάρκεια της ύστερης ενδομήτριας ζωής και μέσω του γάλακτος στη διάρκεια της γαλουχίας.

Η θεραπεία νεαρών αρουραίων από την Ημέρα 4 έως την Ημέρα 114 μετά τη γέννηση προκάλεσε μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους, με αποτέλεσμα δευτερογενείς επιδράσεις στην ανάπτυξη (καθυστέρηση της καθόδου των όρχεων, αναστρέψιμη μείωση του μήκους των μακρών οστών, παρατεταμένος οιστρικός κύκλος). Αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση, μειωμένος μέσος αριθμός νεογνών και μειωμένο βάρος όρχεων και επιδιδυμίδας παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις 7πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης. Ατροφία ορχικών σωληναρίων και επιδράσεις στις αναπαραγωγικές μεταβλητές και τη μορφολογία του σπέρματος καταγράφηκαν σε εκθέσεις κατά 3,8 φορές ανώτερες της ανθρώπινης έκθεσης.

Ταδαλαφίλη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης (E463a)
Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)
Πολυσορβικό 80 (E433)
Ποβιδόνη (E1201)
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
Νάτριο λαουρυλοθειικό

Yuvanci 10 mg/20 mg επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μονοϋδρική λακτόζη
Τάλκης (E553b)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τριακετίνη (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη
Μονοϋδρική λακτόζη
Τάλκης (E553b)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τριακετίνη (E1518)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Yuvanci 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

30 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες αλουμινίου μεμονωμένων δόσεων με ενσωματωμένο αφυγραντικό. Η στιβάδα που έρχεται σε επαφή με το προϊόν είναι στιβάδα πολυαιθυλενίου χωρίς αφυγραντικό.

Yuvanci 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες αλουμινίου μεμονωμένων δόσεων με ενσωματωμένο αφυγραντικό. Η στιβάδα που έρχεται σε επαφή με το προϊόν είναι στιβάδα πολυαιθυλενίου χωρίς αφυγραντικό.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: XXXX

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα δασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το Yuvanci, σε όλους τους ασθενείς που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Yuvanci θα παρασχεθεί το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

- Κάρτα Ασθενή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yuvanci 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μακιτεντάνη/ταδαλαφίλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης και 20 mg ταδαλαφίλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
30 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (-ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για χρήση από στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1859/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yuvanci 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μακιτεντάνη/ταδαλαφίλη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag Int

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yuvanci 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μακιτεντάνη/ταδαλαφίλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης και 40 mg ταδαλαφίλης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει μονοϋδρική λακτόζη.
Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
30 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (-ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για χρήση από στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1859/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Yuvanci 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μακιτεντάνη/ταδαλαφίλη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag Int

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κάρτα Ασθενή

Σελίδα 1

Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης Αυτή η κάρτα περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε όταν λαμβάνετε θεραπεία με Yuvanci. Έχετε πάντα μαζί σας αυτήν την κάρτα και δείχτετέ τη σε κάθε ιατρό που συμμετέχει στην ιατρική σας φροντίδα. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg μακιτεντάνη/ταδαλαφίλη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	Είναι σημαντικό να αναφέρετε αμέσως στον συνταγογράφο ιατρό σας εγκυμοσύνη ή τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci. Κέντρο θεραπείας: Όνομα συνταγογράφου ιατρού: Αριθμός τηλεφώνου συνταγογράφου ιατρού:
---	---

Σελίδα 3

Εγκυμοσύνη Το Yuvanci μπορεί να βλάψει την ανάπτυξη του εμβρύου. Επομένως, δεν πρέπει να λαμβάνετε Yuvanci αν είστε έγκυος και επίσης δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε Yuvanci. Επιπλέον, αν πάσχετε από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, μια πιθανή κύηση μπορεί να επιδεινώσει σοβαρά τα συμπτώματά της ασθένειάς σας.	Αντισύλληψη Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψης) ενόσω παίρνετε Yuvanci. Βεβαιωθείτε ότι έχετε συζητήσει με τον ιατρό σας όλες τις απορίες σας. Θα πρέπει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε το Yuvanci και κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμη και αν νομίζετε ότι δεν είστε έγκυος.
---	---

Σελίδα 5

Όπως και άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, το Yuvanci μπορεί να έχει επιδράσεις στο ήπαρ. Ο ιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξέταση αίματος πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Yuvanci και κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να εξετάσει εάν το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά. Σημεία ότι το ήπαρ σας μπορεί να μην λειτουργεί κανονικά είναι, μεταξύ άλλων: • ναυτία (τάση προς έμετο) • έμετος • πυρετός (υψηλή θερμοκρασία) • πόνος στο στομάχι σας (κοιλιακή χώρα) • ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας) • σκουρόχρωμα ούρα • φαγούρα στο δέρμα σας • λήθαργος ή κόπωση (ασυνήθιστη κούραση ή εξάντληση) • γριπώδες σύνδρομο (πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες με πυρετό)	Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία, ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας. Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
---	--

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Yuvanci 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Yuvanci 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μακιτεντάνη/ταδαλαφίλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Yuvanci και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Yuvanci
3. Πώς να πάρετε το Yuvanci
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Yuvanci
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Yuvanci και ποια είναι η χρήση του

Το Yuvanci περιέχει δύο δραστικές ουσίες, μακιτεντάνη και ταδαλαφίλη. Η μακιτεντάνη ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται ανταγωνιστές υποδοχέων της ενδοθελίνης (ERAs). Η ταδαλαφίλη ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i).

Το Yuvanci χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη μακροχρόνια θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης (ΠΑΥ) κατηγορίας II ή III σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ). Χρησιμοποιείται εναλλακτικά της λήψης μακιτεντάνης και ταδαλαφίλης ως μεμονωμένα δισκία.

Η ΠΑΥ είναι υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία που μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες (πνευμονικές αρτηρίες). Στα άτομα με ΠΑΥ αυτές οι αρτηρίες στενεύουν, συνεπώς η καρδιά χρειάζεται να καταβάλει μεγαλύτερη προσπάθεια για να μεταφέρει το αίμα μέσα από αυτές. Αυτό προκαλεί σε αυτά τα άτομα αίσθημα κόπωσης, ζάλη και δύσπνοια. Η κατηγορία αντικατοπτρίζει τη σοβαρότητα της νόσου: οι ασθενείς με ΠΑΥ Κατηγορίας II έχουν μικρό περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας, ενώ εκείνοι με νόσο Κατηγορίας III έχουν σημαντικό περιορισμό της σωματικής δραστηριότητας.

Το Yuvanci διευρύνει τις πνευμονικές αρτηρίες, διευκολύνοντας την καρδιά στη μεταφορά του αίματος μέσα από αυτές. Έτσι μειώνεται η αρτηριακή πίεση και ανακουφίζονται τα συμπτώματα, με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η ικανότητα για σωματική δραστηριότητα και να βελτιώνεται η πορεία της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Yuvanci

Μην πάρετε το Yuvanci

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μακιτεντάνη, την ταδαλαφίλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν υποστήκατε καρδιακή προσβολή εντός των τελευταίων 90 ημερών.
- εάν είστε έγκυος ή αν μπορεί να μείνετε έγκυος επειδή δεν χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψης). Βλ. παράγραφο 2 «Κύηση και θηλασμός».
- εάν θηλάζετε. Βλ. παράγραφο 2 «Κύηση και θηλασμός».
- εάν πάσχετε από βαριά ηπατική νόσο ή εάν έχετε πολύ υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει αν το φάρμακο αυτό είναι κατάλληλο για εσάς.
- εάν έχετε πολύ χαμηλή αρτηριακή πίεση (90/50 mmHg).
- εάν λαμβάνετε νιτρικά άλατα ή ριοσιγουάτη. Βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Yuvanci».
- εάν είχατε ποτέ μη-αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (ΝΑΙΟΝ, μια πάθηση που περιγράφεται επίσης ως «οφθαλμική ισχαιμία»), μια μορφή απώλειας της όρασης που οφείλεται σε μειωμένη ροή αίματος προς τον οφθαλμό.

Εάν ισχύει στην περίπτωσή σας κάποιο από αυτά, παρακαλείστε όπως **ενημερώσετε τον γιατρό σας**.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Θα χρειαστεί να κάνετε εργαστηριακές εξετάσεις πριν χρησιμοποιήσετε το Yuvanci και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας:

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε να παίρνετε το Yuvanci και ανά τακτά διαστήματα (μία φορά τον μήνα) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Βλ. παράγραφο 2 «Κύηση και θηλασμός».

Ο γιατρός σας θα λάβει αίμα για να εξετάσει:

- εάν το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά
- εάν έχετε αναιμία (μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων)

Το Yuvanci μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις στα ηπατικά ένζυμα (πρωτεΐνες), κάτι που μπορεί να αποτελεί σημείο ότι το ήπαρ σας δεν λειτουργεί κανονικά. Άλλα σημεία ότι το ήπαρ σας μπορεί να μην λειτουργεί κανονικά περιλαμβάνουν τα ακόλουθα συμπτώματα:

- τάση για έμετο (ναυτία)
- έμετος
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι σας (κοιλιακή χώρα)
- κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερος)
- σκουρόχρωμα ούρα
- φαγούρα στο δέρμα σας
- ασυνήθιστη κούραση ή εξάντληση (λήθαργος ή κόπωση)
- γριπώδες σύνδρομο (πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες με πυρετό)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**.

Το Yuvanci μπορεί να προκαλέσει αναιμία (χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων). Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω, που μπορεί να αποτελούν συμπτώματα αναιμίας, **ενημερώστε τον γιατρό σας:**

- ζάλη
- κούραση
- γενικευμένο αίσθημα αδιαθεσίας
- αδυναμία
- γρήγορο καρδιακό ρυθμό,
- αίσθημα παλμών (έντονι κτύποι της καρδιάς, που μπορεί να είναι γρήγοροι ή ακανόνιστοι)

- ωχρότητα

Πριν πάρετε τα δισκία, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε

- οποιαδήποτε καρδιαγγειακή (σχετιζόμενη με την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία) πάθηση εκτός από την πνευμονική υπέρταση, συμπεριλαμβανομένων των εξής:
 - ο νόσος της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας (προβλήματα με τις βαλβίδες της καρδιάς, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τη ροή του αίματος)
 - συμπίεση του περικαρδίου (μια πάθηση στην οποία το περικάρδιο, ο σάκος που περιβάλλει την καρδιά, συρρικνώνεται επηρεάζοντας την ικανότητα της καρδιάς να λειτουργεί σωστά)
 - περιοριστική ή συμφορητική μυοκαρδιοπάθεια (μια πάθηση στην οποία ο καρδιακός μυς γίνεται δύσκαμπτος ή αδύναμος, οδηγώντας σε προβλήματα με την αποδοτική εξώθηση του αίματος)
 - δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (μια πάθηση στην οποία η αριστερή πλευρά της καρδιάς δυσκολεύεται να εξωθήσει αποδοτικά το αίμα προς το υπόλοιπο σώμα)
 - αρρυθμίες (μη φυσιολογικοί καρδιακοί ρυθμοί)
 - στεφανιαία αρτηριακή νόσος (καρδιοπάθεια που προκαλείται από στένωση ή απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν με αίμα τον καρδιακό μυ)
 - μη ελεγχόμενη υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν ελέγχεται επαρκώς)
- προβλήματα με την αρτηριακή σας πίεση όπως σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης όταν στέκεστε ή όταν η αρτηριακή πίεση είναι συστηματικά χαμηλότερη της φυσιολογικής
- οποιαδήποτε κληρονομική ασθένεια που προκαλεί βλάβη στον αμφιβληστροειδή χιτώνα (τη φωτοευαίσθητη μεμβράνη στο πίσω μέρος του οφθαλμού)
- κάποιο βαριάς μορφής πρόβλημα με το ήπαρ σας
- κάποιο βαριάς μορφής πρόβλημα με τα νεφρά σας

Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Yuvanci. Μπορεί να διατρέχετε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης χαμηλής αρτηριακής πίεσης και αναιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci.

Σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια (απόφραξη των πνευμονικών φλεβών), η χρήση φαρμάκων για τη θεραπεία της ΠΑΥ, συμπεριλαμβανομένου του Yuvanci, μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα (συσσώρευση υγρού στους πνεύμονες). **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν έχετε σημεία πνευμονικού οιδήματος ενώ χρησιμοποιείτε Yuvanci, όπως τα εξής

- ξαφνική, σημαντική αύξηση της δύσπνοιας
- βήχας
- κούραση μετά από προσπάθεια
- δυσκολία στην αναπνοή κατά την κατάκλιση

Πριν λάβετε το Yuvanci, **ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν έχετε κάποια δυσμορφία του πέους όπως οι εξής:

- κάμψη, μια πάθηση στην οποία το πέος καμπυλώνει, πιθανώς λόγω ίνωσης σηραγγωδών σωμάτων (ουλοποίηση συγκεκριμένων ιστών στο πέος).
- νόσος Peyronie, μια πάθηση σε ενήλικες άνδρες, στην οποία έχουν μια «πλάκα» ουλώδους ιστού που γίνεται αισθητή και συνοδεύεται από καμπύλωση στο πέος τους.
- ή κάποια πάθηση που μπορεί να σας προδιαθέτει για πριαπισμό (μια παρατεταμένη και επώδυνη στύση η οποία μπορεί να εμφανιστεί χωρίς σεξουαλική διέγερση) όπως μια ανωμαλία των ερυθρών αιμοσφαιρίων (δρεπανοκυτταρική αναιμία), καρκίνο του μυελού των οστών (πολλαπλό μυέλωμα) ή καρκίνο των αιμοσφαιρίων (λευχαιμία).

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci εμφανίσετε μια στύση που διαρκεί 4 ώρες ή περισσότερο, **αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.**

Οπτικά ελλείμματα και αιφνίδια απώλεια όρασης έχουν εμφανιστεί κατά τη χρήση της ταδαλαφίλης και αναστολέων PDE5. Εάν εμφανίσετε αιφνίδια μείωση ή απώλεια της όρασης ή η όρασή σας είναι παραμορφωμένη ή θολή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σταματήστε να λαμβάνετε το Yuvanci και **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.**

Μειωμένη ή αιφνίδια απώλεια ακοής έχει καταγραφεί σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν ταδαλαφίλη. Παρόλο που δεν είναι γνωστό εάν το συμβάν σχετίζεται άμεσα με την ταδαλαφίλη, εάν παρουσιάσετε μειωμένη ή αιφνίδια απώλεια ακοής, **επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας**.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή το Yuvanci δεν έχει δοκιμαστεί σε παιδιά.

Άλλα φάρμακα και Yuvanci

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Yuvanci εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριοσιγουάτη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ΠΑΥ και της χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης)
- νιτρικά όπως νιτρογλυκερίνη, ισοσορβίδη και νιτρώδες αμύλιο (για τον πόνο στο θώρακα)

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα, που περιλαμβάνουν:

Φάρμακα που μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Yuvanci μειώνοντας την ποσότητα του Yuvanci στο αίμα, που περιλαμβάνουν:

- βαλσαμόχορτο (St John's Wort) (φυτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- φαινοτοΐνη ή καρβαμαζεπίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας)
- ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων)

Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων ενεργειών του Yuvanci, που περιλαμβάνουν:

- κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων)
- ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων HIV)
- δοξαζοσίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή των προβλημάτων του προστάτη)
- νεφαζοδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- κετοконаζόλη (εκτός από όταν χρησιμοποιείται σε σαμπουάν), φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, μικοναζόλη, βορικοναζόλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά των μυκητιασικών λοιμώξεων)
- αμιωδαρόνη (για τον έλεγχο των κτύπων της καρδιάς)
- κυκλοσπρινή (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης οργάνου μετά από μεταμόσχευση), διλτιαζέμη, βεραπαμίλη (για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή συγκεκριμένων καρδιακών προβλημάτων)
- φάρμακα παρόμοια με την προστακυκλίνη όπως εποπροστενόλη και ιλοπρόστη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΑΥ, της ουλοποίησης πνεύμονα και των φραγμένων αρτηριών)

Το Yuvanci με τροφή και οιοπνευματώδη

Αν παίρνετε πιπερίνη ως συμπλήρωμα διατροφής, αυτό μπορεί να αλλάξει τον τρόπο που το σώμα σας αντιδρά σε κάποια φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του Yuvanci. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σε περίπτωση που συμβαίνει αυτό.

Η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να μειώσει προσωρινά την αρτηριακή σας πίεση. Αν έχετε πάρει ή σχεδιάζετε να πάρετε Yuvanci, αποφύγετε την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (περισσότερες από 5 μονάδες αλκοόλ), επειδή αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ζάλης όταν σηκώνεστε όρθιοι.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Yuvanci δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επειδή μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Βλ. παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Yuvanci».

- Εάν είναι πιθανό να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψης) ενόσω παίρνετε Yuvanci. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με την αντισύλληψη.
- Μην πάρετε το Yuvanci εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.
- Εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ενόσω παίρνετε το Yuvanci, ή εντός σύντομου διαστήματος αφού σταματήσετε το Yuvanci (έως 1 μήνα), **επισκεφτείτε αμέσως τον γιατρό σας**.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε να παίρνετε Yuvanci και ανά τακτά διαστήματα (μία φορά το μήνα) ενόσω παίρνετε Yuvanci.

Δεν είναι γνωστό εάν το Yuvanci μεταφέρεται στο μητρικό γάλα. Μη θηλάζετε ενόσω παίρνετε Yuvanci. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να θηλάσετε. Βλ. παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Yuvanci».

Γονιμότητα

Το Yuvanci μπορεί να προκαλέσει μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων στους άνδρες. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδιά.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Yuvanci μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πονοκεφάλους και χαμηλή αρτηριακή πίεση (παρατίθενται στην παράγραφο 4), ενώ τα συμπτώματα της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης μπορούν επίσης να περιορίσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε. Ελέγξτε προσεκτικά την αντίδρασή σας στο Yuvanci πριν από την οδήγηση ή τον χειρισμό οποιουδήποτε μηχανήματος.

Το Yuvanci περιέχει μονοϋδρική λακτόζη και νάτριο

- Το Yuvanci περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Αν ο γιατρός σας, σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία για ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Yuvanci

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Yuvanci είναι ένα δισκίο των 10 mg/ 40 mg, μία φορά την ημέρα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να ξεκινήσει με μια χαμηλότερη δόση των 10 mg/20 mg μία φορά την ημέρα. Αυτό επιτρέπει στον οργανισμό σας να προσαρμοστεί στο νέο φάρμακο. Εάν αυτή η δόση γίνει ανεκτή, στη συνέχεια ο γιατρός σας θα αυξήσει τη δόση σας σε ένα δισκίο των 10 mg/40 mg, μία φορά την ημέρα.

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο, με ένα ποτήρι νερό. Μη μασάτε ή σπάτε το δισκίο. Μπορείτε να πάρετε το Yuvanci με ή χωρίς τροφή. Είναι καλύτερο να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Yuvanci από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορεί να εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Yuvanci

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Yuvanci, πάρτε μια δόση μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία σας στις συνηθισμένες ώρες. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Yuvanci

Το Yuvanci είναι μια θεραπεία την οποία θα χρειαστεί να λαμβάνετε συνεχώς προκειμένου να ελέγξετε την ΠΑΥ σας. Μην σταματήσετε να λαμβάνετε το Yuvanci, εκτός εάν το έχετε συμφωνήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω έχουν παρατηρηθεί με το Yuvanci ή έχουν αναφερθεί προηγουμένως με τις δύο δραστικές ουσίες (τη μακιτεντάνη ή την ταδαλαφίλη) στο Yuvanci και ενδέχεται να προκύψουν και με το Yuvanci.

Εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να παίρνετε το φάρμακο και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια:

- σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα).
 - Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πρήξιμο γύρω από τα μάτια, το πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή τον λαιμό, που μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή εάν το πρήξιμο φράξει την αεροφόρο οδό. Εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.
- πόνος στο θώρακα (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα).
 - εάν εμφανίσετε πόνο στο θώρακα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια. Μην χρησιμοποιήσετε νιτρικά για τη θεραπεία των συμπτωμάτων σας.
- πριαπισμός, μια παρατεταμένη και πιθανώς επώδυνη στύση η οποία μπορεί να εμφανιστεί χωρίς σεξουαλική διέγερση (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα).
 - Εάν εμφανίσετε μια στύση που διαρκεί περισσότερο από 4 ώρες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.
- αιφνίδια απώλεια της όρασης ή παραμορφωμένη, θολή, θαμπή κεντρική όραση ή αιφνίδια μείωση της όρασης. (Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά μπορεί να επηρεαστούν οι άνθρωποι από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες).
 - Εάν εμφανίσετε αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Yuvanci, αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Οίδημα/κατακράτηση υγρών (πρήξιμο), ιδίως των αστραγάλων και των άκρων ποδών
- Πονοκέφαλος

- Αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων) ή μειωμένη αιμοσφαιρίνη (η πρωτεΐνη στα ερυθρά αιμοσφαίρια που μεταφέρει το οξυγόνο στον οργανισμό)
- Ναυτία (τάση για έμετο)
- Δυσπνεία
- Κοιλιακό άλγος (πόνος στην κοιλιά)
- Κοιλιακή δυσφορία
- Ρινοφαρυγγίτιδα (φλεγμονή του λαιμού και της μύτης)
- Βρογχίτιδα (φλεγμονή των αεροφόρων οδών)
- Μυαλγία (μυϊκοί πόνοι)
- Πόνος σε ράχη
- Πόνος στα κάτω και στα άνω άκρα
- Ερυθρίαση (ερυθρότητα του δέρματος)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Έμετος (εμετός)
- Γαστροισοφαγική παλινδρομική νόσος (παλινδρόμηση οξέων)
- Συγκοπή (λιποθυμία)
- Ημικρανία
- Γρίπη
- Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (λοίμωξη των μερών του σώματος που συλλέγουν και αποβάλλουν τα ούρα)
- Λοίμωξη της αναπνευστικής οδού (λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη στο στήθος ή τη μύτη, τους παραρρινίους κόλπους ή τον λαιμό, κρυολόγημα)
- Φαρυγγίτιδα (φλεγμονή του λαιμού)
- Επίσταξη (ρινορραγία)
- Αίσθημα παλμών (έντονοι κτύποι της καρδιάς που μπορεί να είναι γρήγοροι ή ακανόνιστοι)
- Ταχυκαρδία (γρήγοροι κτύποι της καρδιάς)
- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, όπως φαίνεται σε εξετάσεις αίματος
- Λευκοπενία (χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων)
- Θρομβοπενία (χαμηλά επίπεδα στο αίμα των αιμοπεταλίων, συστατικών που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος)
- Υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση)
- Θάμβος οράσεως (θαμπή όραση)
- Αυξημένη αιμορραγία της μήτρας
- Εξάνθημα
- Υπερευαισθησία (αλλεργικές αντιδράσεις), συμπεριλαμβανομένης της φαγούρας

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Επιληπτική κρίση
- Παροδική αμνησία (προσωρινή απώλεια μνήμης)
- Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (όταν η καρδιά απροσδόκητα σταματά να χτυπά, γεγονός που οδηγεί σε απώλεια συνείδησης και θάνατο)
- Κνίδωση
- Υπεριδρωσία (υπερβολική εφίδρωση)
- Αιμορραγία πέους
- Αιματοσπερμία (αίμα στο σπέρμα ή/και στα ούρα)
- Εμβοές (βούισμα στα αυτιά)
- Αιματουρία (αίμα στα ούρα)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν)

- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Έμφραγμα μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή)
- Ασταθής στηθάγχη (πόνος στο θώρακα)

- Κοιλιακή αρρυθμία (μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός που ξεκινά στις κατώτερες κοιλότητες της καρδιάς)
- Σύνδρομο Stevens-Johnson (βαριάς μορφής εξάνθημα με φουσκάλες και ξεφλούδισμα του δέρματος, ιδιαίτερα γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα)
- Αποφολιδωτική δερματίτιδα (αποφολίδωση ή ξεφλούδισμα του δέρματος)
- Απόφραξη των αμφιβληστροειδικών αγγείων (θρόμβος αίματος στα αιμοφόρα αγγεία του οφθαλμού, που μπορεί να προκαλέσει θαμπή όραση ή τύφλωση)
- Έλλειμμα οπτικού πεδίου
- Αιφνίδια απώλεια ακοής

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Yuvanci

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Yuvanci μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης μετά την «EXP/ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Yuvanci

Οι δραστικές ουσίες είναι μακιτεντάνη και ταδαλαφίλη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg/20 mg περιέχει 10 mg μακιτεντάνης και 20 mg ταδαλαφίλης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg/40 mg περιέχει 10 mg μακιτεντάνης και 40 mg ταδαλαφίλης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης (E463a)

Μονοϋδρική λακτόζη (βλέπε παράγραφο 2 Το Yuvanci περιέχει λακτόζη)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Ποβιδόνη (E1201)

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίου (βλέπε παράγραφο 2 Το Yuvanci περιέχει νάτριο)

Νάτριο λαουρυλοθειικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη

Μονοϋδρική λακτόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τριακετίνη (E1518)

Τάλκης (E553b)

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Yuvanci των 10 mg/20 mg περιέχουν επίσης ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Yuvanci και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Yuvanci 10 mg/20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ροζ, επιμήκη δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «MT» στη μία πλευρά και «1020» στην άλλη πλευρά. Το Yuvanci 10 mg/20 mg διατίθεται ως 30 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες αλουμινίου μεμονωμένων δόσεων με ενσωματωμένο αφυγραντικό.

Τα Yuvanci 10 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά έως σχεδόν λευκά, επιμήκη δισκία με χαραγμένη την ένδειξη «MT» στη μία πλευρά και «1040» στην άλλη πλευρά. Το Yuvanci 10 mg/40 mg διατίθεται ως 30 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες αλουμινίου μεμονωμένων δόσεων με ενσωματωμένο αφυγραντικό.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>