

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentana i 20 mg tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentana i 40 mg tadalafil.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg/20 mg sadrži približno 147 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg/40 mg sadrži približno 253 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, duguljaste, filmom obložene tablete dimenzija 13 mm x 6 mm, s utisnutom oznakom „1020“ s jedne strane i „MT“ s druge strane.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obložene tablete

Bijele do gotovo bijele, duguljaste, filmom obložene tablete dimenzija 15 mm x 7 mm, s utisnutom oznakom „1040“ s jedne strane i „MT“ s druge strane.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Yuvanci je indiciran kao zamjenska terapija za dugoročno liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog razreda II do III prema klasifikaciji SZO-a koji se već liječe kombinacijom macitentana i tadalafil primijenjenih istodobno u obliku zasebnih tableta.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Yuvanci je jedna tableta od 10 mg/40 mg peroralno jedanput na dan.

- Bolesnici koji trenutno uzimaju macitentan 10 mg i tadalafil 40 mg u obliku zasebnih tableta koriste Yuvanci tabletu od 10 mg/40 mg.
- Bolesnici koji trenutno uzimaju macitentan 10 mg i tadalafil 20 mg u obliku zasebnih tableta koriste Yuvanci tabletu od 10 mg/20 mg. Doza se može povećati na 10 mg/40 mg jedanput na dan, ovisno o podnošljivosti.

Yuvanci treba uzimati svakog dana približno u isto vrijeme.

#### Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Yuvanci, treba je uzeti što je prije moguće, a sljedeću dozu primijeniti prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dvije doze odjednom ako je propustio jednu dozu.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Primjena lijeka Yuvanci ne preporučuje se u bolesnika na dijalizi niti u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min). Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Yuvanci je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, s cirozom ili bez nje (Child-Pugh stadij C), ili s klinički značajno povišenim vrijednostima jetrenih aminotransferaza  $> 3$  puta iznad gornje granice normale ( $> 3 \times \text{GGN}$ ) (vidjeti dio 4.3). Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Yuvanci u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu se ispitivale. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete ne mogu se lomiti i moraju se progutati cijele s vodom, s hranom ili bez nje. Utjecaj lomljenja ili drobljenja nije istražen.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na neku od djelatnih tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Akutni infarkt miokarda u prethodnih 90 dana.
- Trudnoća (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Žene reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije, s cirozom ili bez nje (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
- Početne vrijednosti jetrenih aminotransferaza (aspartat aminotransferaze [AST] i/ili alanin aminotransferaze [ALT]  $> 3 \times \text{GGN}$ ) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
- Teška hipotenzija ( $< 90/50$  mm Hg).
- Istodobna primjena nitrata ili stimulatora gvanilat ciklaze (kao što je riocigvat, vidjeti dio 4.5).

- Bolesnici koji u anamnezi imaju nearterijsku prednju ishemijsku optičku neuropatiju (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Jetrena funkcija

PAH i antagonisti endotelinskih receptora povezuju se s povišenjem vrijednosti jetrenih aminotransferaza (AST-a i ALT-a) (vidjeti dio 4.8). Yuvanci je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije, s cirozom ili bez nje (Child-Pugh stadij C) ili povišenim vrijednostima jetrenih aminotransferaza  $> 3$  puta iznad gornje granice normale ( $> 3 \times \text{GGN}$ ). Prije početka liječenja lijekom Yuvanci treba utvrditi vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova oštećenja jetre, a preporučuje se mjesečno praćenje vrijednosti ALT-a i AST-a. U slučaju postojanog, neobjašnjivog, klinički značajnog povišenja vrijednosti aminotransferaza ili ako je povišenje praćeno porastom vrijednosti bilirubina  $> 2 \times \text{GGN}$  ili kliničkim simptomima oštećenja jetre (npr. žuticom), liječenje lijekom Yuvanci treba prekinuti.

Ponovno uvođenje lijeka Yuvanci može se razmotriti nakon povratka vrijednosti jetrenih enzima unutar normalnog raspona u bolesnika u kojih nisu zabilježeni klinički simptomi oštećenja jetre. Preporučuje se zatražiti savjet hepatologa.

##### Primjena u žena reproduktivne dobi

Liječenje lijekom Yuvanci u žena reproduktivne dobi smije se započeti tek nakon što se potvrdi da nisu trudne, nakon što prime odgovarajući savjet o kontracepciji te kad primjenjuju pouzdanu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). Žene ne smiju zatrudnjeti još mjesec dana nakon prekida liječenja lijekom Yuvanci. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja lijekom Yuvanci kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

##### Koncentracija hemoglobina

Primjena antagonista endotelinskih receptora, uključujući macitentan, povezuje se sa smanjenjem koncentracije hemoglobina (vidjeti dio 4.8). U placebo kontroliranim ispitivanjima smanjenja koncentracije hemoglobina povezana s primjenom macitentana nisu bila progresivna, već su se stabilizirala nakon prvih 4 do 12 tjedana liječenja i ostala stabilna tijekom kroničnog liječenja. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju krvnih stanica prijavljeni su uz macitentan i druge antagoniste endotelinskih receptora. Ne preporučuje se uvoditi liječenje lijekom Yuvanci u bolesnika s teškom anemijom. Preporučuje se izmjeriti koncentracije hemoglobina prije početka liječenja lijekom Yuvanci i ponavljati pretragu tijekom liječenja sukladno kliničkoj indikaciji.

##### Plućna venookluzivna bolest

Prijavljeni su slučajevi plućnog edema kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) u bolesnika s plućnom venookluzivnom bolešću. Stoga, pojave li se znakovi plućnog edema kod primjene lijeka Yuvanci u bolesnika s PAH-om, treba razmotriti mogućnost plućne venookluzivne bolesti. Budući da nema kliničkih podataka o primjeni lijeka Yuvanci u bolesnika s venookluzivnom bolešću, u takvih se bolesnika primjena lijeka Yuvanci ne preporučuje.

##### Vid

Kod primjene tadalafila i drugih inhibitora PDE5 prijavljene su smetnje vida, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), i slučajevi NAION-a. Većina slučajeva CSCR-a spontano se povukla nakon prestanka primjene tadalafila. Što se tiče NAION-a, analize opservacijskih podataka ukazuju na povećan rizik od akutnog NAION-a u

muškaraca s erektilnom disfunkcijom nakon izlaganja tadalafilu ili drugim inhibitorima PDE5. Svim bolesnicima koji uzimaju Yuvanci treba savjetovati da u slučaju iznenadnih smetnji vida, smanjenja oštine vida i/ili iskrivljenja vida prestanu uzimati Yuvanci i odmah se obrate liječniku (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, uključujući pigmentni retinitis, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja te se primjena ovog lijeka u tih bolesnika ne preporučuje.

#### Slabljenje ili iznenadan gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primjene tadalafila. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su dob, šećerna bolest, hipertenzija, prethodan gubitak sluha u anamnezi i s njime povezani poremećaji vezivnog tkiva), bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju iznenadnog slabljenja ili gubitka sluha.

#### Prijapizam i anatomske deformitete penisa

U muškaraca liječenih inhibitorima PDE5 prijavljen je priapizam. Bolesnike koji imaju erekcije u trajanju od 4 sata ili dulje treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć. Ako se priapizam odmah ne liječi, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije. Yuvanci treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomske deformacijama penisa (poput angulacije, kavernoze fibroze ili Peyronijeve bolesti) ili u bolesnika s medicinskim stanjima koja mogu biti predispozicija za priapizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

#### Oštećenje bubrežne funkcije

Nema iskustva s primjenom lijeka Yuvanci u bolesnika na dijalizi pa se Yuvanci stoga ne preporučuje u toj populaciji. Primjena lijeka Yuvanci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije mogu biti izloženi povećanom riziku od hipotenzije i anemije tijekom liječenja macitentanom. Stoga treba razmotriti praćenje krvnog tlaka i koncentracije hemoglobina tijekom liječenja lijekom Yuvanci.

#### Interakcije

Treba izbjegavati primjenu lijeka Yuvanci u bolesnika koji se dugoročno liječe snažnim induktorima CYP3A4 te se njegova primjena ne preporučuje u bolesnika koji istodobno uzimaju snažne inhibitore CYP3A4. Potreban je oprez kad se Yuvanci primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (vidjeti dio 4.5).

#### Kardiovaskularna stanja

Budući da nema kliničkih podataka, ne preporučuje se primjena lijeka Yuvanci u bolesnika koji imaju bilo koje od sljedećih kardiovaskularnih stanja:

- klinički značajnu bolest aortnog i mitralnog zaliska
- konstrikciju perikarda
- restriktivnu ili kongestivnu kardiomiopatiju
- značajnu disfunkciju lijeve klijetke
- životno ugrožavajuće aritmije
- simptomatsku bolest koronarnih arterija
- nekontroliranu hipertenziju.

Tadalafil ima sistemske vazodilacijske učinke koji mogu uzrokovati prolazno sniženje krvnog tlaka. Liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li ti vazodilacijski učinci nepovoljno djelovati na bolesnike s određenim podležućim stanjima, kao što su teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke, deplecija tekućine, autonomna hipotenzija ili na bolesnike s hipotenzijom u mirovanju.

U bolesnika koji uzimaju blokatore alfa<sub>1</sub> receptora istodobna primjena tadalafila može u nekim slučajevima dovesti do simptomatske hipotenzije. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena lijeka Yuvanci i doksazosina.

U dvostruko slijepom dijelu ispitivanja A DUE, događaji zatajivanja srca (n=4) prijavljeni su unutar mjesec dana od početka liječenja lijekom Yuvanci u bolesnika starijih od 65 godina koji prethodno nisu bili liječeni specifičnim lijekovima za PAH. U dva od četiri slučaja događaji su povukli tijekom liječenja, dok je u druga dva slučaja liječenje prekinuto zbog drugih štetnih događaja (novodijagnosticirana plućna venookluzivna bolest [isključni kriterij prema planu ispitivanja] i anemija).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Yuvanci sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakokinetičke interakcije

##### *Učinci drugih lijekova na Yuvanci*

##### Snažni induktori CYP3A4

Snažni induktori CYP3A4, uključujući rifampicin, gospinu travu, karbamazepin i fenitoin, mogu smanjiti djelotvornost lijeka Yuvanci. Istodobnu primjenu s lijekom Yuvanci treba izbjegavati.

Rifampicin (600 mg na dan) smanjio je izloženost macitentanu u stanju dinamičke ravnoteže za 79%, ali nije utjecao na izloženost aktivnom metabolitu.

Rifampicin (600 mg na dan) smanjio je AUC tadalafila za 88%, a C<sub>max</sub> za 46% u odnosu na vrijednosti AUC i C<sub>max</sub> kod samostalne primjene tadalafila (10 mg).

##### Snažni inhibitori CYP3A4

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Yuvanci i snažnih inhibitora CYP3A4, kao što su itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, ritonavir i sakvinavir.

Ketokonazol (400 mg jedanput na dan) približno je dvostruko povećao izloženost macitentanu. Izloženost aktivnom metabolitu macitentana smanjila se za 26%.

Ketokonazol (200 mg na dan) je dvostruko povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon jedne doze od 10 mg, a njegov C<sub>max</sub> za 15% u odnosu na vrijednosti AUC i C<sub>max</sub> kod samostalne primjene tadalafila.

Ketokonazol (400 mg na dan) je četverostruko povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon jedne doze od 20 mg, a njegov C<sub>max</sub> za 22%.

Ritonavir (200 mg dvaput na dan), inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, dvostruko je povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon jedne doze od 20 mg, bez promjene vrijednosti C<sub>max</sub>.

Ritonavir (500 mg ili 600 mg dvaput na dan) povećao je izloženost tadalafilu (AUC) nakon jedne doze od 20 mg za 32% i smanjio C<sub>max</sub> za 30%.

##### Umjereni dvojni inhibitori CYP3A4 i CYP2C9

Potreban je oprez kod istodobne primjene lijeka Yuvanci s umjerenim dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (npr. flukonazolom i amiodaronom).

Prema fiziološki utemeljenom farmakokinetičkom modeliranju, flukonazol (400 mg na dan), umjeren dvojni inhibitor CYP3A4 i CYP2C9, može povećati izloženost macitentanu približno 3,8 puta. Međutim, nije zabilježena klinički značajna promjena izloženosti aktivnom metabolitu macitentana. Potrebno je uzeti u obzir nepouzdanost takvog modeliranja.

#### Istodobna primjena umjerenih inhibitora CYP3A4 i umjerenih inhibitora CYP2C9

Umjerene inhibitore CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) i umjerene inhibitore CYP2C9 (npr. mikonazol i piperin) treba primjenjivati uz oprez ako se primjenjuju istodobno s lijekom Yuvanci.

#### Istodobna primjena umjerenih inhibitora CYP3A

U ispitivanjima *in vivo* ciklosporin A (100 mg dvaput na dan), inhibitor CYP3A4 i OATP-a, nije u klinički značajnoj mjeri promijenio izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže.

#### Učinci lijeka Yuvanci na druge lijekove

##### Oralna kontracepcijska tableta

U ispitivanjima *in vivo* macitentan u dozi od 10 mg jedanput na dan nije utjecao na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva (noretisteron 1 mg i etinilestradiol 35 µg). U stanju dinamičke ravnoteže, tadalafil (40 mg jedanput na dan) je povećao izloženost etinilestradiolu (AUC) za 26%, a njegov  $C_{max}$  za 70% u odnosu na primjenu oralnog kontraceptiva s placebom. Nije zabilježen statistički značajan učinak tadalafila na levonorgestrel, što upućuje na to da učinak na etinilestradiol proizlazi iz tadalafilom uzrokovane inhibicije sulfatacije u crijevima. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja. Međutim, korištenje pouzdane kontracepcije obavezno je za osobe koje uzimaju Yuvanci (vidjeti dio 4.6).

##### Terbutalin

Sličan porast vrijednosti AUC i  $C_{max}$  zabilježen za etinilestradiol može se očekivati i kod peroralne primjene terbutalina, vjerojatno zbog inhibicije sulfatacije u crijevima tadalafilom. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja.

##### Supstrati CYP1A2 (npr. teofilin)

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije kad se tadalafil u dozi od 10 mg primjenjivao s teofilinom (neselektivnim inhibitorom fosfodiesteraze). Jedini farmakodinamički učinak bilo je malo ubrzanje otkucaja srca (3,5 otkucaja u minuti).

##### Supstrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Macitentan primijenjen u višestrukim dozama od 10 mg jedanput dnevno nije utjecao na izloženost S-varfarinu (supstrat CYP2C9) ni R-varfarinu (supstrat CYP3A4) nakon jedne doze od 25 mg varfarina. Macitentan nije utjecao na farmakodinamički učinak varfarina na međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Varfarin nije utjecao na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita. Tadalafil (10 i 20 mg) nije imao klinički značajnog učinka na izloženost (AUC) S-varfarinu ni R-varfarinu niti je utjecao na varfarinom izazvane promjene protrombinskog vremena te nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom.

##### Supstrati P-glikoproteina (npr. digoksin)

Tadalafil (40 mg jedanput na dan) nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku digoksina (supstrat P-gp-a).

##### Supstrati proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP)

U ispitivanjima *in vivo* macitentan u dozi od 10 mg jedanput na dan nije utjecao na farmakokinetiku lijekova supstrata BCRP-a (riocigvat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

## Farmakodinamičke interakcije

### *Nitrati*

Klinička su ispitivanja pokazala da tadalafil (5, 10 i 20 mg) pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Ta je interakcija trajala dulje od 24 sata, a nije više bila mjerljiva nakon 48 sati od posljednje doze tadalafila. Stoga je primjena lijeka Yuvanci kontraindicirana u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata, kao što su nitroglicerina, izosorbid i amil nitrat (vidjeti dio 4.3).

### *Riocigvat*

Klinička su ispitivanja pokazala da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog učinka te kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istodobna primjena riocigvata i inhibitora PDE5, uključujući tadalafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

### *Antihipertenzivi (uključujući blokatore kalcijevih kanala)*

Istodobna primjena doksazosina (4 i 8 mg na dan) i tadalafila (dnevna doza od 5 mg i 20 mg u jednoj dozi) značajno pojačava učinak ovog alfa-blokatora na sniženje krvnog tlaka. Taj učinak traje najmanje 12 sati, a može izazvati simptome, uključujući sinkopu. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje.

U ispitivanjima interakcija provedenima na ograničenom broju zdravih dobrovoljaca ti učinci nisu zabilježeni kod primjene alfuzosina ili tamsulozina.

U bolesnika koji se istodobno liječe antihipertenzivima, tadalafil u dozi od 20 mg može izazvati sniženje krvnog tlaka, koje je (uz izuzetak doksazosina, vidjeti prethodni odlomak) u pravilu malo i nije vjerojatno da će biti klinički značajno.

### *Alkohol*

Istodobna primjena tadalafila (10 mg ili 20 mg) nije utjecala na koncentracije alkohola. Nadalje, nakon istodobne primjene s alkoholom nisu opažene promjene u koncentracijama tadalafila.

Tadalafil (20 mg) nije povećao srednju vrijednost sniženja krvnog tlaka izazvanog alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 ml 40%-tnog alkohola [votka] u muškarca tjelesne težine 80 kg), no u nekih su ispitanika opažene posturalna omaglica i ortostatska hipotenzija. Bolesnike treba upozoriti na te potencijalne nuspojave. Tadalafil (10 mg) nije pojačao djelovanje alkohola na kognitivnu funkciju.

### *Prostaciklin i njegovi analozi poput epoprostenola ili iloprost*

Djelotvornost i sigurnost istodobne primjene lijeka Yuvanci i prostaciklina ili njegovih analoga nije se ispitala u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

### *Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije*

Sigurnost i djelotvornost kombinacija tadalafila i drugih inhibitora PDE5 ili drugih lijekova za erektilnu disfunkciju nisu se ispitivale. Bolesnike treba informirati da ne uzimaju Yuvanci s tim lijekovima.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Liječenje lijekom Yuvanci u žena reproduktivne dobi smije se započeti tek nakon što se potvrdi da nisu trudne, nakon što prime odgovarajući savjet o kontracepciji te kad primjenjuju pouzdanu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Žene ne smiju zatrudnjeti još mjesec dana nakon prekida

liječenja lijekom Yuvanci. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja lijekom Yuvanci kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

Yuvanci je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (vidjeti dio 4.3).

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Yuvanci u trudnica.

Nema podataka o primjeni macitentana u trudnica. Ispitivanja macitentana na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Još uvijek nije poznat mogući rizik za ljude.

Ograničeni su podaci o primjeni tadalafilu u trudnica.

Yuvanci je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se djelatne tvari lijeka Yuvanci u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da se macitentan izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Yuvanci je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost muškaraca

Opažen je razvoj atrofije tubula testisa u mužjaka životinja nakon liječenja macitentanom (vidjeti dio 5.3). U bolesnika liječenih antagonistima endotelinskih receptora opažena su smanjenja broja spermatozoida. Kao i drugi antagonisti endotelinskih receptora, macitentan može štetno utjecati na spermatogenezu u muškaraca.

Dva klinička ispitivanja s tadalafilom nisu ukazala na poremećaj plodnosti u ljudi, premda je u nekih muškaraca opažena smanjena koncentracija sperme.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Yuvanci malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, mogu se javiti nuspojave (npr. glavobolja, hipotenzija) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8). Bolesnici moraju znati kako reagiraju na Yuvanci prije nego što upravljaju vozilima ili rukuju strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (zabilježene u bolesnika liječenih lijekom Yuvanci) prema objedinjenim podacima iz dvostruko slijepog/otvorenog ispitivanja A DUE bile su anemija/snižene vrijednosti hemoglobina (22,2%), edem/retencija tekućine (17,3%) i glavobolja (14,1%). Najčešća ozbiljna nuspojava u tom ispitivanju bila je anemija (1,1%; 2 bolesnika), a slijedile su palpitacije, hipotenzija, intermenstrualno krvarenje, edem/retencija tekućine i gripa, od kojih je svaka prijavljena u 1 bolesnika (0,5%).

#### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil opisan u nastavku temelji se na podacima o lijeku Yuvanci i poznatom sigurnosnom profilu macitentana i tadalafilu kao pojedinačnih sastavnica.

Podaci o sigurnosti lijeka Yuvanci dobiveni su iz dvostruko slijepog, aktivnim lijekom kontroliranog kliničkog ispitivanja faze 3 (A DUE) i otvorenog produžetka ispitivanja u bolesnika s PAH-om. Yuvanci je primalo ukupno 185 bolesnika, uz medijan izloženosti lijeku od 59,9 tjedana.

Poznate nuspojave macitentana i tadalafila koje nisu opažene u ispitivanju A DUE uključene su u Tablicu 1 na temelju informacija o lijeku za pojedinačne sastavnice macitentan i tadalafil.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave u bolesnika s PAH-om liječenih lijekom Yuvanci, macitentanom i/ili tadalafilom**

| Klasifikacija organskih sustava          | Nuspojave                                                                | Učestalost <sup>a</sup> |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Infekcije i infestacije</b>           | bronhitis <sup>b</sup>                                                   | vrlo često              |
|                                          | gripa                                                                    | često                   |
|                                          | infekcija mokraćnih putova                                               | često                   |
|                                          | infekcija gornjih dišnih putova                                          | često                   |
|                                          | faringitis <sup>b</sup>                                                  | često                   |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> | anemija/snižen hemoglobin <sup>c</sup>                                   | vrlo često              |
|                                          | leukopenija                                                              | često                   |
|                                          | trombocitopenija <sup>a</sup>                                            | često                   |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>    | preosjetljivost <sup>a</sup> (uključujući pruritus <sup>d</sup> )        | često                   |
|                                          | angioedem <sup>a</sup>                                                   | često                   |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>       | glavobolja                                                               | vrlo često              |
|                                          | sinkopa                                                                  | vrlo često              |
|                                          | migrena <sup>a</sup>                                                     | često                   |
|                                          | napadaj <sup>e</sup>                                                     | manje često             |
|                                          | prolazna amnezija <sup>e</sup>                                           | manje često             |
|                                          | moždani udar <sup>e</sup> (uključujući događaje krvarenja)               | nepoznato <sup>f</sup>  |
| <b>Poremećaji oka</b>                    | zamagljen vid                                                            | često                   |
|                                          | nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) <sup>e</sup> | nepoznato <sup>f</sup>  |
|                                          | okluzija krvnih žila mrežnice <sup>e</sup>                               | nepoznato <sup>f</sup>  |
|                                          | poremećaj vidnog polja <sup>e</sup>                                      | nepoznato <sup>f</sup>  |
|                                          | centralna serozna korioritinopatija <sup>e</sup>                         | nepoznato <sup>f</sup>  |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>        | tinitus <sup>e</sup>                                                     | manje često             |
|                                          | iznenadan gubitak sluha <sup>e</sup>                                     | nepoznato <sup>f</sup>  |
| <b>Srčani poremećaji</b>                 | palpitacije                                                              | često                   |
|                                          | tahikardija <sup>a</sup>                                                 | često                   |
|                                          | iznenadna srčana smrt <sup>e</sup>                                       | manje često             |
|                                          | infarkt miokarda <sup>e</sup>                                            | nepoznato <sup>f</sup>  |
|                                          | nestabilna angina pektoris <sup>e</sup>                                  | nepoznato <sup>f</sup>  |
|                                          | ventrikularna aritmija <sup>e</sup>                                      | nepoznato <sup>f</sup>  |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>              | navale crvenila <sup>a,g</sup>                                           | vrlo često              |
|                                          | hipotenzija                                                              | često                   |

|                                                             |                                                                                        |                        |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>      | nazofaringitis <sup>a</sup> (uključujući kongestiju nosa, kongestiju sinusa i rinitis) | vrlo često             |
|                                                             | epistaksa                                                                              | često                  |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                         | mučnina <sup>a</sup>                                                                   | vrlo često             |
|                                                             | dispepsija <sup>a</sup>                                                                | vrlo često             |
|                                                             | nelagoda u abdomenu <sup>a</sup>                                                       | vrlo često             |
|                                                             | bol u abdomenu <sup>a</sup>                                                            | vrlo često             |
|                                                             | povraćanje                                                                             | često                  |
|                                                             | gastroezofagealna refluksna bolest                                                     | često                  |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                              | povišene vrijednosti transaminaza                                                      | često                  |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    | osip                                                                                   | često                  |
|                                                             | urtikarija <sup>c</sup>                                                                | manje često            |
|                                                             | hiperhidroza <sup>c</sup>                                                              | manje često            |
|                                                             | Stevens-Johnsonov sindrom <sup>c</sup>                                                 | nepoznato <sup>f</sup> |
|                                                             | eksfolijacijski dermatitis <sup>c</sup>                                                | nepoznato <sup>f</sup> |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> | mialgija <sup>a</sup>                                                                  | vrlo često             |
|                                                             | bol u leđima <sup>a</sup>                                                              | vrlo često             |
|                                                             | bol u ekstremitetu <sup>a</sup>                                                        | vrlo često             |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>               | hematurija <sup>c</sup>                                                                | manje često            |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>            | pojačano krvarenje iz maternice <sup>h</sup>                                           | često                  |
|                                                             | prijapizam <sup>c</sup>                                                                | manje često            |
|                                                             | krvarenje iz penisa <sup>c</sup>                                                       | manje često            |
|                                                             | hematospermija <sup>c</sup>                                                            | manje često            |
|                                                             | produljene erekcije <sup>c</sup>                                                       | nepoznato <sup>f</sup> |
| <b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>        | edem <sup>i</sup>                                                                      | vrlo često             |
|                                                             | retencija tekućine <sup>i</sup>                                                        | vrlo često             |
|                                                             | oticanje lica                                                                          | često                  |
|                                                             | bol u prsištu                                                                          | često                  |

<sup>a</sup> Ako je ista nuspojava opažena uz više od jednog lijeka (tj. macitentan, tadalafil i Yuvanci), navodi se kategorija koja predstavlja najveću učestalost.

<sup>b</sup> Nije opaženo kod primjene lijeka Yuvanci u dvostruko slijepom ispitivanju, ali je prijavljeno kod primjene macitentana u monoterapiji.

<sup>c</sup> Uključuje anemiju, anemiju zbog nedostatka željeza, anemiju kod kronične bolesti, snižene vrijednosti hemoglobina, normokromnu anemiju, pancitopeniju, anemiju zbog gubitka krvi i mijelofibrozu.

<sup>d</sup> Pruritus je opažen kod primjene macitentana uz učestalost „manje često“.

<sup>e</sup> Nije opaženo kod primjene lijeka Yuvanci u dvostruko slijepom ispitivanju, ali je prijavljeno kod primjene tadalafila u monoterapiji.

<sup>f</sup> Događaji koji nisu prijavljeni u ispitivanjima u svrhu registracije lijeka i kojima se učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka. Nuspojave su uključene u tablicu na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno u kliničkim ispitivanjima primjene tadalafila u liječenju erektilne disfunkcije.

<sup>g</sup> Uključuje navale crvenila i navale vrućine.

<sup>h</sup> Uključuje obilno menstrualno krvarenje, intermenstrualno krvarenje, polimenoragiju i vaginalno krvarenje. Učestalost se temelji na izloženosti u žena.

<sup>i</sup> Uključuje periferni edem, periferno oticanje, generalizirani edem, oticanje, edem koštane srži, retenciju tekućine, oticanje zglobova, edem, hipervolemiju i perikardijalni izljev.

## Opis odabranih nuspojava

### Hipotenzija

Hipotenzija je povezana s primjenom antagonista endotelinskih receptora, uključujući macitentan. U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja A DUE, u kojem se Yuvanci ispitivao u bolesnika s PAH-om, incidencija hipotenzije iznosila je 7,5% u skupini koja je primala Yuvanci, dok u skupinama koje su primale macitentan i tadalafil u monoterapiji nisu prijavljeni događaji hipotenzije. Incidencija

hipotenzije kod primjene lijeka Yuvanci u objedinjenim podacima za dvostruko slijepo/otvoreno ispitivanje iznosila je 6,5%.

U ispitivanju SERAPHIN, dugoročnom, dvostruko slijepom ispitivanju macitentana u bolesnika s PAH-om, hipotenzija je prijavljena u 7,0% bolesnika u skupini koja je primala macitentan u dozi od 10 mg u monoterapiji odnosno 4,4% bolesnika u skupini koja je primala placebo.

#### *Edem/retencija tekućine*

Edem/retencija tekućine povezani su s primjenom antagonista endotelinskih receptora, uključujući macitentan. U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja A DUE, u kojem se Yuvanci ispitivao u bolesnika s PAH-om, incidencija edema/retencije tekućine iznosila je 20,6% u skupini koja je primala Yuvanci, 14,3% u skupini koja je primala macitentan te 15,9% u skupini koja je primala tadalafil. Incidencija edema/retencije tekućine kod primjene lijeka Yuvanci u objedinjenim podacima za dvostruko slijepo/otvoreno razdoblje ispitivanja iznosila je 17,3%.

U ispitivanju SERAPHIN incidencija štetnih događaja edema iznosila je 21,9% u skupini koja je primala macitentan u dozi od 10 mg u monoterapiji odnosno 20,5% u skupini koja je primala placebo.

#### *Odstupanja u laboratorijskim nalazima*

##### Jetrene aminotransferaze

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja A DUE, u kojem se Yuvanci ispitivao u bolesnika s PAH-om, incidencija povišenih vrijednosti aminotransferaza  $\geq 3 \times \text{GGN}$  iznosila je 1,0% u skupini koja je primala Yuvanci te 4,5% u skupini koja je primala tadalafil. U skupini koja je primala macitentan nisu prijavljena povišenja vrijednosti aminotransferaza  $\geq 3 \times \text{GGN}$ . U objedinjenim podacima za dvostruko slijepo/otvoreno razdoblje ispitivanja, kod primjene lijeka Yuvanci je incidencija povišenih vrijednosti aminotransferaza  $\geq 3 \times \text{GGN}$  iznosila 3,4%, a incidencija povišenih vrijednosti aminotransferaza  $\geq 8 \times \text{GGN}$  1,1%.

U ispitivanju SERAPHIN incidencija povišenih vrijednosti aminotransferaza (ALT/AST)  $> 3 \times \text{GGN}$  iznosila je 3,4% uz macitentan u dozi od 10 mg u monoterapiji odnosno 4,5% uz placebo. Povišenja vrijednosti  $> 5 \times \text{GGN}$  zabilježena su u 2,5% bolesnika liječenih macitentanom u dozi od 10 mg u monoterapiji naspram 2% bolesnika koji su primali placebo.

##### Snižene vrijednosti hemoglobina i anemija

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja A DUE, u kojem se Yuvanci ispitivao u bolesnika s PAH-om, incidencija anemije iznosila je 18,7% u skupini koja je primala Yuvanci, 2,9% u skupini koja je primala macitentan te 2,3% u skupini koja je primala tadalafil. Srednja vrijednost smanjenja koncentracije hemoglobina od početka ispitivanja do 16. tjedna bila je veća kod primjene lijeka Yuvanci u odnosu na macitentan i tadalafil: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l) u skupini koja je primala Yuvanci, 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) u skupini koja je primala macitentan odnosno 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) u skupini koja je primala tadalafil. U objedinjenim podacima za dvostruko slijepo/otvoreno razdoblje ispitivanja liječenje lijekom Yuvanci bilo je povezano sa smanjenjem srednje vrijednosti koncentracije hemoglobina od 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) od početka ispitivanja do 47. tjedna (106 bolesnika).

U ispitivanju SERAPHIN, primjena macitentana u dozi od 10 mg u monoterapiji bila je povezana sa srednjom vrijednošću smanjenja koncentracije hemoglobina od 1 g/dl (0,69 mmol/l) u odnosu na placebo.

##### Bijele krvne stanice

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja A DUE, u kojem se Yuvanci ispitivao u bolesnika s PAH-om, srednja vrijednost smanjenja broja leukocita od početka ispitivanja do 16. tjedna bila je veća kod primjene lijeka Yuvanci u odnosu na macitentan i tadalafil:  $1,4 \times 10^9/l$  u skupini koja je primala Yuvanci odnosno  $0,5 \times 10^9/l$  u skupinama koje su primale macitentan i tadalafil. U objedinjenim podacima za dvostruko slijepo/otvoreno razdoblje ispitivanja liječenje lijekom Yuvanci bilo je

povezano sa smanjenjem srednje vrijednosti broja leukocita za  $1,2 \times 10^9/l$  od početka ispitivanja do 47. tjedna (106 bolesnika).

U ispitivanju SERAPHIN, primjena macitentana u dozi od 10 mg u monoterapiji bila je povezana sa smanjenjem srednje vrijednosti broja leukocita od početka ispitivanja za  $0,7 \times 10^9/l$  u odnosu na nepromijenjen broj leukocita u bolesnika koji su primali placebo.

#### Trombociti

U dvostruko slijepom razdoblju ispitivanja A DUE, u kojem se Yuvanci ispitivao u bolesnika s PAH-om, srednja vrijednost smanjenja broja trombocita od početka ispitivanja do 16. tjedna iznosila je  $16,2 \times 10^9/l$  u skupini koja je primala Yuvanci u odnosu na  $19,3 \times 10^9/l$  u skupini koja je primala macitentan, odnosno  $5,6 \times 10^9/l$  u skupini koja je primala tadalafil. U objedinjenim podacima za dvostruko slijepo/otvoreno razdoblje ispitivanja liječenje lijekom Yuvanci bilo je povezano sa smanjenjem srednje vrijednosti broja trombocita za  $16,6 \times 10^9/l$  od početka ispitivanja do 47. tjedna (104 bolesnika).

U ispitivanju SERAPHIN, primjena macitentana u dozi od 10 mg u monoterapiji bila je povezana sa smanjenjem srednje vrijednosti broja trombocita od početka ispitivanja za  $17 \times 10^9/l$  u odnosu na smanjenje srednje vrijednosti od  $11 \times 10^9/l$  u bolesnika koji su primali placebo.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Macitentan se primjenjivao u jednokratnoj dozi do 600 mg u zdravih ispitanika. Od nuspojava su opažene glavobolja, mučnina i povraćanje. Tadalafil se primjenjivao u jednokratnoj dozi do 500 mg u zdravih ispitanika. Nuspojave su bile slične onima opaženima pri manjim dozama. Temeljem podataka o pojedinačnim sastavnicama nije izgledno da će dijaliza biti učinkovita. U slučaju predoziranja po potrebi se moraju primijeniti standardne potporne mjere.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju, ATK oznaka: C02KX54

#### Mehanizam djelovanja

Yuvanci je kombinirana terapija u jednoj tableti koja sadrži dvije peroralne sastavnice s različitim mehanizmima djelovanja za poboljšanje plućne arterijske hipertenzije: macitentan, antagonist endotelinskih receptora, i tadalafil, inhibitor fosfodiesteraze 5 (PDE5).

Macitentan je peroralno aktivan, potentan antagonist endotelinskih (ET) receptora, koji djeluje i na ET<sub>A</sub> i na ET<sub>B</sub> receptore i koji je *in vitro* otprilike 100 puta selektivniji za ET<sub>A</sub> nego za ET<sub>B</sub>. Macitentan pokazuje visok afinitet i održanu zauzetost ET receptora u ljudskim stanicama glatkih mišića plućnih arterija. ET-1 i njegovi receptori (ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>) posreduju u nizu različitih učinaka, poput vazokonstrikcije, fibroze, proliferacije, hipertrofije i upale. Kod bolesti kao što je PAH lokalni je endotelni sustav pojačan te sudjeluje u vaskularnoj hipertrofiji i oštećenju organa.

Tadalafil je snažan i selektivan inhibitor PDE5, enzima odgovornog za razgradnju cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Plućna arterijska hipertenzija povezana je s narušenim oslobađanjem dušikova oksida iz krvožilnog endotela i posljedičnim sniženjem koncentracija cGMP-a u glatkom mišiću plućnih krvnih žila. PDE5 je prevladavajuća fosfodiesteraza u plućnom krvožilju. Inhibicija PDE5 tadalafilom povećava koncentracije cGMP-a, što dovodi do opuštanja glatkih mišićnih stanica krvnih žila u plućima i vazodilatacije plućnog krvožilja.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Yuvanci dokazana je u multinacionalnom, multicentričnom, dvostruko slijepom, adaptivnom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama (A DUE), provedenom u 187 bolesnika s PAH-om (funkcionalni razred II - III prema SZO-u). Ispitivanje je bilo dizajnirano tako da se djelotvornost i sigurnost lijeka Yuvanci usporede s onima macitentan i tadalafila u monoterapiji. Bolesnici kojima je plućni krvožilni otpor (engl. *pulmonary vascular resistance*, PVR) iznosio najmanje 240 dyn×s/cm<sup>5</sup> bili su randomizirani za primanje lijeka Yuvanci (macitentan 10 mg i tadalafil 40 mg) (n=108), macitentan u dozi od 10 mg u monoterapiji (n=35) ili tadalafila u dozi od 40 mg u monoterapiji (n=44) jedanput na dan.

U bolesnika koji na početku ispitivanja nisu primali terapijske doze inhibitora PDE5 uvedeno je jednotjedno razdoblje titracije u kojem su se primjenjivali macitentan 10 mg i tadalafil 20 mg.

Bolesnici koji su liječeni u dvostruko slijepom razdoblju liječenja (n=186) prethodno nisu primali nijednu monoterapiju specifičnu za PAH (52,7%) ili su primali antagonist endotelinskih receptora (17,2%) ili inhibitor PDE5 (30,1%). Uključeni bolesnici imali su idiopatski PAH (50,5%), nasljedni PAH (4,8%), PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (34,9%) ili PAH povezan s urođenom srčanom bolešću (3,2%). Srednja vrijednost dobi iznosila je 50,2 godine (raspon: 18 - 80), 20,4% bolesnika imalo je ≥ 65 godina, 22% njih bili su muškarci, a 61,8% bijelci. U trenutku uključivanja 51,1% bolesnika bilo je u funkcionalnom razredu II, a njih 48,9% u funkcionalnom razredu III prema SZO-u.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je promjena PVR-a, izražena kao omjer vrijednosti u 16. tjednu u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika s PAH-om, uz Yuvanci u usporedbi s pojedinačnim sastavnicama u monoterapiji.

Glavna sekundarna mjera ishoda bila je promjena srednje vrijednosti udaljenosti prijeđene za 6 minuta hodanja (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD) od početka ispitivanja do 16. tjedna liječenja u bolesnika s PAH-om, uz Yuvanci u usporedbi s pojedinačnim sastavnicama u monoterapiji.

#### *Hemodinamika*

Liječenje lijekom Yuvanci ostvarilo je statistički značajan učinak od 0,71 (95% CI: 0,61; 0,82;  $p < 0,0001$ ), što predstavlja smanjenje PVR-a za 29% u odnosu na macitentan, odnosno 0,72 (95% CI: 0,64; 0,80;  $p < 0,0001$ ), što predstavlja smanjenje PVR-a za 28% u odnosu na tadalafil (Tablica 2). Dosljedna djelotvornost lijeka Yuvanci s obzirom na primarnu mjeru ishoda opažena je u svim podskupinama prema dobi, spolu, rasi i početnom funkcionalnom razredu prema SZO-u. Nadalje, dosljedni rezultati za djelotvornost opaženi su u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni i onih koji su prethodno bili izloženi antagonistu endotelinskih receptora ili inhibitoru PDE5.

**Tablica 2: Promjena PVR-a od početka ispitivanja do 16. tjedna liječenja**

|                                                                                    | Prethodno neliječeni bolesnici i bolesnici prethodno liječeni antagonistom endotelinskih receptora |                      | Prethodno neliječeni bolesnici i bolesnici prethodno liječeni inhibitorom PDE5 |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                                    | Macitentan<br>(n=35)                                                                               | Yuvanci<br>(n=70)    | Tadalafil<br>(n=44)                                                            | Yuvanci<br>(n=86)    |
| Početna srednja vrijednost PVR-a (95% CI)                                          | 816<br>(683; 949)                                                                                  | 834<br>(687; 982)    | 802<br>(639; 965)                                                              | 885<br>(749; 1020)   |
| Smanjenje srednje vrijednosti PVR-a u 16. tjednu (dyn×s/cm <sup>5</sup> ) (95% CI) | -162<br>(-242; -82)                                                                                | -371<br>(-471; -270) | -181<br>(-251; -111)                                                           | -385<br>(-468; -301) |
| Geometrijska srednja vrijednost PVR-a (16. tjedan/početak ispitivanja) (95% CI)    | 0,77<br>(0,69; 0,87)                                                                               | 0,55<br>(0,50; 0,60) | 0,78<br>(0,72; 0,84)                                                           | 0,56<br>(0,52; 0,60) |
| Geometrijska srednja vrijednost omjera (95% CI)                                    |                                                                                                    | 0,71<br>(0,61; 0,82) |                                                                                | 0,72<br>(0,64; 0,80) |
| 2-strana p-vrijednost                                                              |                                                                                                    | < 0,0001             |                                                                                | < 0,0001             |

PVR= plućni krvožilni otpor; CI=interval pouzdanosti; n=broj bolesnika.

#### *Funkcionalni kapacitet*

Opaženo je brojčano povećanje 6MWD rezultata uz Yuvanci i u odnosu na macitentan i u odnosu na tadalafil (Tablica 3).

**Tablica 3: Promjena srednje vrijednosti 6MWD rezultata od početka ispitivanja do 16. tjedna liječenja**

|                                                                   | Prethodno neliječeni bolesnici i bolesnici prethodno liječeni antagonistom endotelinskih receptora |                   | Prethodno neliječeni bolesnici i bolesnici prethodno liječeni inhibitorom PDE5 |                   |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                   | Macitentan<br>(n=35)                                                                               | Yuvanci<br>(n=70) | Tadalafil<br>(n=44)                                                            | Yuvanci<br>(n=86) |
| Početna srednja vrijednost (95% CI)                               | 347<br>(318; 377)                                                                                  | 354<br>(330; 379) | 362<br>(341; 383)                                                              | 351<br>(330; 372) |
| Promjena od početne srednje vrijednosti u 16. tjednu (m) (95% CI) | 39<br>(15; 62)                                                                                     | 53<br>(32; 74)    | 16<br>(3; 29)                                                                  | 43<br>(27; 60)    |
| Srednja vrijednost razlike (95% CI)                               |                                                                                                    | 16<br>(-17; 49)   |                                                                                | 25<br>(-0,9; 52)  |
| 2-strana p-vrijednost                                             |                                                                                                    | 0,38              |                                                                                | 0,06              |

CI=interval pouzdanosti; 6MWD=udaljenost prijeđena za 6 minuta hodanja; n=broj bolesnika.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Yuvanci u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje PAH-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost macitentana i tadalafila primijenjenih u obliku lijeka Yuvanci bila je usporediva s onom kod zasebne istodobne primjene macitentana u dozi od 10 mg i tadalafila u dozi od 40 mg; utvrđena je bioekvivalentnost nakon primjene jedne doze u zdravih ispitanika. Utvrđena je i bioekvivalentnost lijeka Yuvanci (10 mg macitentana/20 mg tadalafila) i njegovih pojedinačnih sastavnica, macitentana u dozi od 10 mg i tadalafila u dozi od 20 mg.

### Apsorpcija

Kad je Yuvanci tableta (10 mg macitentana/40 mg tadalafila) primijenjena u zdravih ispitanika uz obrok s visokim udjelom masti, nisu opaženi učinci hrane na farmakokinetiku macitentana, a AUC tadalafila nije se promijenio, dok se njegov  $C_{\max}$  povećao za 45%. To povećanje  $C_{\max}$  tadalafila ne smatra se klinički značajnim.

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici macitentana u dozi od 10 mg i tadalafila u dozi od 20 mg nakon primjene Yuvanci tablete (10 mg macitentana/20 mg tadalafila) u zdravih ispitanika nakon visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masti.

### *Macitentan*

Maksimalne koncentracije macitentana u plazmi postižu se približno 9 sati nakon primjene.

### *Tadalafil*

Tadalafil se lako apsorbira nakon peroralne primjene, a srednja vrijednost maksimalne opažene koncentracije u plazmi ( $C_{\max}$ ) postiže se u medijanu vremena od približno 2 sata nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon peroralne primjene nije utvrđena.

### Distribucija

### *Macitentan*

Macitentan i njegov aktivni metabolit u velikoj se mjeri vežu za proteine u plazmi (> 99%), prvenstveno za albumin te u manjoj mjeri za alfa-1 kiseli glikoprotein. Macitentan i njegov aktivni metabolit ACT-132577 dobro se distribuiraju u tkiva, na što ukazuje prividni volumen distribucije ( $V_{ss}/F$ ) od približno 50 l za macitentan odnosno 40 l za ACT-132577.

### *Tadalafil*

Srednja vrijednost volumena distribucije iznosi približno 77 l, što ukazuje na to da se tadalafil raspođjeljuje u tkiva. Pri terapijskim se koncentracijama 94% tadalafila u plazmi veže za proteine. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na vezanje za proteine. Manje od 0,0005% primijenjene doze pojavilo se u spermi zdravih ispitanika.

### Biotransformacija

### *Macitentan*

Macitentan ima četiri primarna puta metaboličke razgradnje. Oksidacijska depropilacija sulfamida daje farmakološki aktivan metabolit. Ova reakcija ovisi o sustavu citokroma P450 (CYP), ponajviše izoenzimu CYP3A4 (približno 99%), uz manje doprinose CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktivni metabolit cirkulira u ljudskoj plazmi i može pridonijeti farmakološkom učinku. Drugi metabolički putevi daju produkte bez farmakološke aktivnosti. Kod tih puteva najvažniju ulogu igra CYP2C9, uz manji doprinos CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

### *Tadalafil*

Tadalafil se pretežno metabolizira posredstvom izooblika CYP3A4. Glavni cirkulirajući metabolit je metilkatehol-glukuronid. Taj metabolit ima najmanje 13 000 puta slabije djelovanje na PDE5 nego tadalafil. Stoga se ne očekuje se da će u opaženim koncentracijama biti klinički aktivan.

### Eliminacija

#### *Macitentan*

Koncentracije macitentana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi smanjuju se polako, uz prividni poluvijek eliminacije od približno 16 sati odnosno 48 sati. Macitentan se izlučuje tek nakon opsežnog metabolizma. Glavni put izlučivanja je putem mokraće i obuhvaća približno 50% doze.

#### *Tadalafil*

Srednja vrijednost klirensa tadalafila nakon peroralne primjene iznosi 3,4 l/h, a srednja vrijednost poluvijeka u zdravih ispitanika iznosi 24 sata.

Tadalafil se pretežno izlučuje u obliku neaktivnih metabolita, uglavnom fecesom (približno 61% doze) te u manjoj mjeri mokraćom (približno 36% doze).

### Linearnost/nelinearnost

#### *Macitentan*

Nakon ponovljene primjene, farmakokinetika macitentana je proporcionalna dozi do i uključujući 30 mg.

#### *Tadalafil*

U rasponu doza od 2,5 do 20 mg izloženost tadalafilu (AUC) u zdravih ispitanika raste proporcionalno dozi. U rasponu od 20 mg do 40 mg opaža se povećanje izloženosti koje je manje od proporcionalnog dozi. Kod primjene tadalafila u dozama od 20 mg i 40 mg jedanput na dan, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5 dana, a izloženost je oko 1,5 puta veća nego nakon primjene jedne doze.

### Ispitivanja farmakokinetičkih interakcija

Kod primjene u kliničkim dozama macitentan i tadalafil nemaju poznatih učinaka na izooblike CYP450 ni prijenosnike.

#### *Macitentan ili tadalafil kao supstrati prijenosnika lijekova:*

Macitentan nije supstrat za P-gp/MDR-1. Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu značajni supstrati OATP1B1 i OATP1B3, ali ulaze u jetru pasivnom difuzijom. Tadalafil je supstrat P-gp-a.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Farmakokinetika lijeka Yuvanci nije se ispitala u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije izloženost macitentanu povećala se 1,3 puta, a njegovom aktivnom metabolitu 1,6 puta. To se povećanje ne smatra klinički značajnim za macitentan u monoterapiji.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima uz primjenu jedne doze tadalafil (5 do 20 mg), izloženost tadalafilu (AUC) približno se udvostručila u ispitanika s blagim (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min) ili umjerenim (klirens kreatinina 31 do 50 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije i u ispitanika u završnom stadiju bubrežne bolesti na dijalizi. U bolesnika na hemodijalizi  $C_{max}$  je bio 41% veći nego u zdravih ispitanika. Hemodijaliza zanemarivo pridonosi eliminaciji tadalafil.

Yuvanci se ne preporučuje u bolesnika na dijalizi niti u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), nedostatka kliničkog iskustva i nemogućnosti utjecanja na klirens dijalizom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Farmakokinetika lijeka Yuvanci nije se ispitivala u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Izloženost macitentanu smanjena je za 21%, 34% te 6%, a njegovom aktivnom metabolitu za 20%, 25% te 25% u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem jetrene funkcije. To se smanjenje ne smatra klinički značajnim za macitentan u monoterapiji.

Kod primjene doze od 10 mg izloženost tadalafilu (AUC) u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B) usporediva je s onom u zdravih ispitanika. Dostupni su ograničeni klinički podaci o sigurnosti tadalafil u bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom (Child-Pugh stadij C). Nema dostupnih podataka o primjeni tadalafil jedanput na dan u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

#### *Bolesnici s PAH-om*

Izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu u bolesnika s PAH-om bila je približno 1,2 odnosno 1,3 puta veća nego u zdravih ispitanika.

Izloženost tadalafilu u bolesnika s PAH-om bila je 1,3 puta viša nego u zdravih ispitanika. Te se razlike ne smatraju klinički značajnima.

Nisu opaženi klinički značajni učinci starije dobi, rase ili spola na farmakokinetiku macitentana i tadalafil.

Nisu opaženi klinički značajni učinci na farmakokinetiku tadalafil u bolesnika sa šećernom bolešću.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena neklinička ispitivanja lijeka Yuvanci. Neklinički toksikološki podaci temelje se na rezultatima zasebnih ispitivanja macitentana i tadalafil.

#### Macitentan

Zadebljanje intime koronarnih arterija opaženo je u pasa pri izloženosti 17 puta većoj od one u ljudi nakon 4 do 39 tjedana liječenja. Zbog osjetljivosti specifične za vrstu i sigurnosne granice smatra se da ovaj nalaz nije relevantan za ljude.

Macitentan nije bio genotoksičan u standardnom nizu testova *in vitro* i *in vivo*. Macitentan nije bio fototoksičan *in vivo* nakon primjene jednokratne doze pri izloženosti do 24 puta većoj od one u ljudi. Dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti na štakorima i miševima nisu pokazala kancerogeni potencijal pri izloženosti 18 odnosno 116 puta većoj od one u ljudi.

Dilatacija tubula testisa opažena je u ispitivanjima kronične toksičnosti kod mužjaka štakora i pasa uz sigurnosnu granicu od 11,6 odnosno 5,8. Dilatacija tubula bila je u potpunosti reverzibilna. Nakon 2 godine liječenja atrofija tubula testisa opažena je u štakora pri 4 puta većoj izloženosti od one u ljudi. Hipospermatogeneza je opažena u doživotnom ispitivanju kancerogenosti u štakora i

ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u pasa pri izloženostima koje daju sigurnosne granice od 9,7 u štakora i 23 u pasa. Sigurnosne granice za plodnost bile su 18 za mužjake i 44 za ženke štakora.

Macitentan se pokazao teratogenim u kunića i štakora pri svim ispitivanim dozama. U obje su vrste zabilježene kardiovaskularne anomalije te abnormalna fuzija mandibularnog luka.

Primjena macitentana u ženki štakora od kasnog graviditeta do kraja laktacije uz izloženost majke 5 puta veću od one u ljudi uzrokovala je smanjeno preživljenje i narušenu reproduktivnu sposobnost mladunčadi izložene macitentanu tijekom kasne faze intrauterinog razvoja i putem mlijeka tijekom razdoblja sisanja.

Liječenje mladih štakora od 4. do 114. dana nakon okota uzrokovalo je smanjen prirast tjelesne težine, što je imalo sekundarne učinke na razvoj (odgoda spuštanja testisa, reverzibilno smanjenje duljine dugih kostiju i produljen estrusni ciklus). Kod izloženosti 7 puta veće od one u ljudi zabilježeni su povećana stopa gubitka ploda prije i poslije implantacije, smanjena srednja vrijednost broja mladunaca i smanjena težina testisa i epididimisa. Atrofija tubula testisa te učinci na reproduktivne varijable i morfologiju spermija opaženi su pri izloženosti 3,8 puta većoj od one u ljudi.

### Tadalafil

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

hidroksipropilceluloza  
hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana (E463a)  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat (E470b)  
celuloza, mikrokristalična (E460i)  
polisorbat 80 (E433)  
povidon (E1201)  
natrijev škroboglikolat  
natrijev laurilsulfat

#### Film ovojnica za Yuvanci 10 mg/20 mg

hipromeloza  
željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
laktoza hidrat  
talk (E553b)  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin (E1518)

#### Film ovojnica za Yuvanci 10 mg/40 mg

hipromeloza  
laktoza hidrat  
talk (E553b)  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin (E1518)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

### Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

30 × 1 filmom obložena tableta u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama, s ugrađenim sredstvom za sušenje. Sloj koji je u dodiru s lijekom načinjen je od polietilena bez sredstva za sušenje.

### Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obložene tablete

30 × 1 filmom obložena tableta u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama, s ugrađenim sredstvom za sušenje. Sloj koji je u dodiru s lijekom načinjen je od polietilena bez sredstva za sušenje.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: XXXX

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Yuvanci stavljen u promet svi bolesnici za koje se očekuje da će koristiti Yuvanci dobiju sljedeće edukacijske materijale:

- Karticu za bolesnike.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obložene tablete  
macitentan/tadalafil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentana i 20 mg tadalafila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat.  
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta  
30 × 1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/24/1859/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Yuvanci 10 mg/20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obložene tablete  
macitentan/tadalafil

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag Int

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obložene tablete  
macitentan/tadalafil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentana i 40 mg tadalafila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat.  
Za više informacija pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta  
30 × 1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

EU/1/24/1859/002

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Yuvanci 10 mg/40 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obložene tablete  
macitentan/tadalafil

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag Int

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## Kartica za bolesnike

### Stranica 1

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Za liječenje plućne arterijske hipertenzije</p> <p>Ova kartica sadrži važne sigurnosne informacije koje morate znati kad se liječite lijekom Yuvanci. Ovu karticu uvijek nosite sa sobom i pokažite je svim liječnicima koji su uključeni u Vašu zdravstvenu skrb.</p> <p><b>Yuvanci® 10 mg/20 mg</b><br/><b>Yuvanci® 10 mg/40 mg</b><br/>macitentan/tadalafil<br/>filmom obložene tablete</p> <p>HR</p> | <p><b>Važno je da liječniku koji Vam je propisao lijek odmah prijavite trudnoću ili bilo koju nuspojavu koja se pojavi tijekom liječenja lijekom Yuvanci.</b></p> <p>Medicinska ustanova:</p> <p>Ime liječnika koji je propisao lijek:</p> <p>Telefonski broj liječnika koji je propisao lijek:</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Stranica 2

### Stranica 3

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Trudnoća</b></p> <p>Yuvanci može štetno djelovati na razvoj ploda. Stoga ne smijete uzimati Yuvanci ako ste trudni i ne smijete zatrudnjeti tijekom liječenja lijekom Yuvanci. Osim toga, ako imate plućnu arterijsku hipertenziju, trudnoća može značajno pogoršati simptome Vaše bolesti.</p> | <p><b>Kontracepcija</b></p> <p>Morate koristiti pouzdanu metodu kontrole začeća (kontracepcije) tijekom liječenja lijekom Yuvanci. Za sva pitanja obavezno se obratite svom liječniku.</p> <p>Morate provesti test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Yuvanci i svaki mjesec tijekom liječenja, čak i ako mislite da niste trudni.</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Stranica 4

### Stranica 5

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Kao i drugi lijekovi iz ove skupine, Yuvanci može utjecati na jetru. Liječnik će provoditi krvne pretrage prije početka i tijekom liječenja lijekom Yuvanci kako bi provjerio radi li Vam jetra pravilno.</p> <p>Znakovi da Vam jetra možda ne radi onako kako bi trebala mogu biti:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• mučnina (nagon na povraćanje)</li><li>• povraćanje</li><li>• vrućica (visoka temperatura)</li><li>• bol u trbuhu (abdomenu)</li><li>• žutica (žuta boja kože ili bjeloočnica)</li><li>• tamna mokraća</li><li>• svrbež kože</li><li>• letargija ili umor (neuobičajen umor ili iscrpljenost)</li><li>• sindrom nalik gripi (bol u zglobovima i mišićima praćena vrućicom)</li></ul> | <p><b>Ako primijetite neki od tih znakova, odmah obavijestite svog liječnika. Ako imate bilo kakvih pitanja o svom liječenju, obratite se liječniku ili ljekarniku.</b></p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Stranica 6

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obložene tablete Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obložene tablete macitentan/tadalafil**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Yuvanci i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Yuvanci
3. Kako uzimati Yuvanci
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Yuvanci
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Yuvanci i za što se koristi**

Yuvanci sadrži dvije djelatne tvari: macitentan i tadalafil. Macitentan pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti endotelinskih receptora. Tadalafil pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).

Yuvanci se koristi u odraslih osoba za dugoročno liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) funkcionalnog razreda II ili III prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Koristi se kao zamjena za macitentan i tadalafil u obliku pojedinačnih tableta.

PAH je visok krvni tlak u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća (plućne arterije). U osoba s PAH-om te se arterije sužavaju pa srce teže pumpa krv kroz njih. To kod ljudi uzrokuje umor, omaglicu i nedostatak zraka. Funkcionalni razred odražava ozbiljnost bolesti: u bolesnika s PAH-om razreda II fizička je aktivnost blago ograničena, dok je u onih s bolešću razreda III znatno ograničena.

Yuvanci širi plućne arterije i tako srcu olakšava pumpanje krvi kroz njih. To snizuje krvni tlak, ublažava simptome te povećava sposobnost za obavljanje fizičke aktivnosti i poboljšava tijek bolesti.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Yuvanci**

##### **Nemojte uzimati Yuvanci:**

- ako ste alergični na macitentan, tadalafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste pretrpjeli srčani udar u proteklih 90 dana.
- ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti jer ne koristite pouzdanu metodu kontrole začeca (kontracepcije). Pogledajte odlomak „Trudnoća i dojenje“ u dijelu 2.
- ako dojite. Pogledajte odlomak „Trudnoća i dojenje“ u dijelu 2.
- ako imate tešku bolest jetre ili vrlo visoke razine jetrenih enzima u krvi. Obratite se svom liječniku, koji će odlučiti je li ovaj lijek prikladan za Vas.

- ako imate vrlo nizak krvni tlak (90/50 mmHg).
- ako uzimate nitrate ili riocigvat. Pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Yuvanci“ u dijelu 2.
- ako ste ikada imali nearerterijsku prednju ishemijsku optičku neuropatiju (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION - stanje koje se također opisuje kao „očni udar“), gubitak vida zbog smanjenog dotoka krvi u oko.

Ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas, **obratite se svom liječniku.**

## **Upozorenja i mjere opreza**

### **Prije početka i tijekom liječenja lijekom Yuvanci morat ćete provoditi laboratorijske pretrage, sukladno uputama liječnika:**

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik će tražiti da napravite test na trudnoću prije početka uzimanja lijeka Yuvanci i redovito (svaki mjesec) tijekom liječenja. Pogledajte odlomak „Trudnoća i dojenje“ u dijelu 2.

Liječnik će provoditi krvne pretrage kako bi provjerio:

- radi li Vam jetra pravilno
- imate li anemiju (smanjen broj crvenih krvnih stanica).

Yuvanci može povećati razine jetrenih enzima (proteina), što može ukazivati na to da Vam jetra ne radi pravilno. Drugi znakovi da Vaša jetra možda ne radi pravilno mogu biti sljedeći simptomi:

- mučnina
- povraćanje
- vrućica
- bol u trbuhu (abdomenu)
- žuta boja kože ili bjeloočnica (žutica)
- tamna mokraća
- svrbež kože
- neuobičajen umor ili iscrpljenost (letargija ili umor)
- sindrom nalik gripi (bol u zglobovima i mišićima praćena vrućicom).

Ako primijetite bilo koji od tih znakova tijekom liječenja lijekom Yuvanci, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Yuvanci može uzrokovati anemiju (niske razine crvenih krvnih stanica). Ako primijetite bilo koji od sljedećih potencijalnih simptoma anemije, **obavijestite svog liječnika:**

- omaglicu
- umor
- opće loše osjećanje
- slabost
- ubrzane otkucaje srca
- palpitacije (snažne otkucaje srca koji mogu biti brzi ili nepravilni)
- bljedilo.

### **Prije uzimanja tableta, obavijestite svog liječnika ako imate:**

- bilo kakva kardiovaskularna stanja (stanja povezana sa srcem ili krvnim žilama) osim plućne hipertenzije, uključujući:
  - bolest aortnog i mitralnog zaliska (tegobe sa srčanim zaliscima koje mogu utjecati na krvotok)
  - konstrikciju perikarda (stanje kod kojega se srčana ovojnica (perikard) steže, što utječe na sposobnost pravilnog rada srca)
  - restriktivnu ili kongestivnu kardiomiopatiju (stanje kod kojega srčani mišić postaje krut ili slab, što izaziva poteškoće s učinkovitim istiskivanjem krvi)

- disfunkciju lijeve klijetke (stanje kod kojega lijeva strana srca ima poteškoća s učinkovitim istiskivanjem krvi u ostatak tijela)
- aritmije (nepravilan srčani ritam)
- bolest koronarnih arterija (srčanu bolest uzrokovanu suženjem ili začepljenjem krvnih žila koje opskrbljuju srčani mišić)
- nekontroliranu hipertenziju (visok krvni tlak koji nije odgovarajuće kontroliran)
- tegobe s krvnim tlakom, kao što su značajna sniženja krvnog tlaka pri ustajanju ili ustrajno niži krvni tlak nego što je normalno
- bilo koju nasljednu bolest koja uzrokuje oštećenje mrežnice (membrane na stražnjem dijelu oka koja je osjetljiva na svjetlost)
- teške jetrene tegobe
- teške bubrežne tegobe

Ako imate bubrežnih tegoba, obratite se svom liječniku prije početka uzimanja lijeka Yuvanci. Mogli biste biti izloženi većem riziku od niskog krvnog tlaka i anemije tijekom liječenja lijekom Yuvanci.

U bolesnika s plućnom venookluzivnom bolešću (začepljenjem vena u plućima) primjena lijekova za PAH, uključujući Yuvanci, može dovesti do razvoja plućnog edema (nakupljanja tekućine u plućima).

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite znakove plućnog edema dok uzimate Yuvanci, kao što su:

- iznenadno i značajno pogoršanje nedostatka zraka
- kašalj
- umor nakon naprezanja
- otežano disanje u ležećem položaju

Prije uzimanja lijeka Yuvanci **obavijestite svog liječnika** ako imate bilo kakvu deformaciju penisa, kao što su:

- angulacija, stanje kod kojega penis postaje zakrivljen, moguće kao posljedica kavernozne fibroze (stvaranja ožiljaka na određenim tkivima u penisu)
- Peyronijeva bolest, stanje u odraslih muškaraca kod kojega nastaje „plak“ ožiljkastog tkiva koji se može napipati, a praćeno je zakrivljenošću penisa
- ili medicinsko stanje koje povećava sklonost za prijavizam (dugotrajnu i bolnu erekciju koja se može javiti bez spolne stimulacije), primjerice poremećaj crvenih krvnih stanica (anemiju srpastih stanica), rak koštane srži (multipli mijelom) ili rak krvnih stanica (leukemiju).

Ako tijekom liječenja lijekom Yuvanci nastupi erekcija koja traje 4 sata ili dulje, **odmah zatražite liječničku pomoć.**

Kod primjene tadalafila i inhibitora PDE5 zabilježene su smetnje vida i iznenadan gubitak vida. Ako tijekom liječenja primijetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida ili Vam je vid iskrivljen i zamućen, prestanite uzimati Yuvanci i **odmah se javite svom liječniku.**

U nekih bolesnika koji su uzimali tadalafil primijećeno je slabljenje ili iznenadan gubitak sluha. Iako nije poznato je li taj događaj izravno povezan s tadalafilom, ako primijetite slabljenje ili iznenadan gubitak sluha, **odmah se javite svom liječniku.**

## Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer se Yuvanci nije ispitivao u djece.

## Drugi lijekovi i Yuvanci

**Obavijestite svog liječnika** ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

**Nemojte uzimati Yuvanci ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:**

- riocigvat (lijek za liječenje PAH-a i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije)
- nitrate kao što su nitroglicerina, izosorbid i amil nitrat (za ublažavanje boli u prsnoj koži).

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako uzimate neki od sljedećih lijekova, uključujući:

Lijekove koji mogu smanjiti učinkovitost lijeka Yuvanci snižavanjem njegove količine u krvi, uključujući:

- gospinu travu (biljni pripravak koji se koristi za liječenje depresije)
- fenitoin ili karbamazepin (lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije)
- rifampicin (antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija).

Lijekove koji mogu povećati rizik od nuspojava lijeka Yuvanci, uključujući:

- klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin (antibiotici za liječenje infekcija)
- ritonavir, sakvinavir (koriste se za liječenje HIV infekcije)
- doksazosin (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka ili tegoba s prostatom)
- nefazodon (koristi se za liječenje depresije)
- ketokonazol (osim kad se koristi u obliku šampona), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (lijekovi koji se koriste protiv gljivičnih infekcija)
- amiodaron (za kontrolu otkucaja srca)
- ciklosporin (koristi se za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja), diltiazem, verapamil (za liječenje visokog krvnog tlaka ili specifičnih srčanih tegoba)
- prostaciklin i slične lijekove, poput epoprostenola i iloprost (koriste se za liječenje PAH-a, ožiljaka u plućima i začepljenih arterija).

**Yuvanci s hranom i alkoholom**

Ako uzimate piperin kao dodatak prehrani, to može promijeniti način na koji tijelo odgovara na neke lijekove, uključujući Yuvanci. U tom slučaju obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Konzumacija alkohola može privremeno sniziti krvni tlak. Ako ste uzeli ili planirate uzeti Yuvanci, izbjegavajte prekomjernu konzumaciju alkohola (više od 5 jedinica alkohola), jer to može povećati rizik od omaglice pri ustajanju.

**Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Yuvanci se ne smije uzimati tijekom trudnoće jer može naškoditi nerođenom djetetu. Pogledajte odlomak „Nemojte uzimati Yuvanci“ u dijelu 2.

- Ako postoji mogućnost da zatrudnite, koristite pouzdanu metodu kontrole začeca (kontracepcije) dok uzimate Yuvanci. Razgovarajte sa svojim liječnikom o kontracepciji.
- Nemojte uzimati Yuvanci ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti.
- Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni dok uzimate Yuvanci ili ubrzo (do mjesec dana) nakon prestanka liječenja lijekom Yuvanci, **odmah posjetite svog liječnika.**

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, liječnik će tražiti da provedete test na trudnoću prije početka liječenja lijekom Yuvanci i redovito (jednom mjesečno) dok uzimate Yuvanci.

Nije poznato prenosi li se Yuvanci u majčino mlijeko. Nemojte dojit dok uzimate Yuvanci. Obratite se svom liječniku ako planirate dojit. Pogledajte odlomak „Nemojte uzimati Yuvanci“ u dijelu 2.

**Plodnost**

Yuvanci može smanjiti broj spermija kod muškaraca. Obratite se liječniku ako planirate imati djecu.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Yuvanci može uzrokovati nuspojave poput glavobolje i niskog krvnog tlaka (navedene u dijelu 4.), a simptomi plućne arterijske hipertenzije također mogu smanjiti Vašu sposobnost upravljanja vozilima. Prije vožnje ili rukovanja bilo kakvim strojem dobro provjerite kako reagirate na Yuvanci.

### **Yuvanci sadrži laktozu hidrat i natrij**

- Yuvanci sadrži laktozu hidrat. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.
- Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Yuvanci**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Yuvanci je jedna tableta od 10 mg/40 mg jedanput na dan. U nekim situacijama liječnik može odlučiti započeti liječenje nižom dozom od 10 mg/20 mg jedanput na dan. Ona omogućuje da se tijelo prilagodi novom lijeku. Ako to dobro podnesete, liječnik će Vam povećati dozu na tabletu od 10 mg/40 mg jedanput na dan.

Tabletu progutajte cijelu s čašom vode. Nemojte žvakati ni lomiti tabletu. Yuvanci možete uzimati s hranom ili bez nje. Najbolje je da tabletu uzimate svakog dana u isto vrijeme.

### **Ako uzmete više lijeka Yuvanci nego što ste trebali**

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku. Može se pojaviti bilo koja od nuspojava opisanih u dijelu 4.

### **Ako ste zaboravili uzeti Yuvanci**

Ako ste zaboravili uzeti Yuvanci, uzmite dozu čim se sjetite, a zatim nastavite uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

### **Ako prestanete uzimati Yuvanci**

Yuvanci je terapija koju ćete morati nastaviti uzimati da biste držali PAH pod kontrolom. Nemojte prestati uzimati Yuvanci ako to prethodno niste dogovorili sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave navedene u nastavku opažene su kod primjene lijeka Yuvanci ili su prethodno bile prijavljene uz djelatne tvari (macitentan ili tadalafil) sadržane u lijeku Yuvanci te se također mogu javiti uz Yuvanci.

### **Ako se pojavi bilo koja od navedenih nuspojava, prestanite uzimati lijek i odmah zatražite liječničku pomoć:**

- ozbiljne alergijske reakcije (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).
  - Simptomi uključuju oticanje oko očiju, lica, usana, jezika ili grla, što može biti opasno po život ako oticanje grla blokira dišne putove. Ako se tijekom liječenja lijekom Yuvanci pojavi bilo koji od tih simptoma, odmah zatražite liječničku pomoć.
- bol u prsnom košu (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

- Ako se tijekom liječenja lijekom Yuvanci pojavi bol u prsnom košu, odmah zatražite liječničku pomoć. Nemojte uzimati nitratre za liječenje svojih simptoma.
- prijavizam, dugotrajna i potencijalno bolna erekcija koja se može javiti bez spolne stimulacije (može se javiti u do 1 na 100 osoba).
  - Ako tijekom liječenja lijekom Yuvanci nastupi erekcija koja traje dulje od 4 sata, odmah zatražite liječničku pomoć.
- iznenadan gubitak vida ili iskrivljen, zamućen ili zamagljen središnji vid ili iznenadno smanjenje vida (nije poznato koliko se često te nuspojave mogu javiti).
  - Ako se tijekom liječenja lijekom Yuvanci pojave te nuspojave, odmah zatražite liječničku pomoć.

### **Ostale nuspojave uključuju**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- edem/zadržavanje tekućine (oticanje), naročito u gležnjevima i stopalima
- glavobolja
- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica) ili smanjena razina hemoglobina (proteina u crvenim krvnim stanicama koji prenosi kisik po tijelu)
- mučnina
- dispepsija (probavne smetnje)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- nelagoda u trbuhu (abdomenu)
- nazofaringitis (upala grla i nosa)
- bronhitis (upala dišnih putova)
- mialgija (bolovi u mišićima)
- bol u leđima
- bol u nogama i rukama
- navale crvenila (crvenilo kože)

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje
- gastroezofagealna refluksna bolest (vraćanje kiseline iz želuca u jednjak)
- sinkopa (nesvjestica)
- migrena
- gripa
- infekcija mokraćnih putova (infekcija dijelova tijela koji prikupljaju i izbacuju mokraću)
- infekcija dišnih putova (infekcija dišnog sustava, prsnog koša ili nosa, sinusa ili grla, prehlada)
- faringitis (upala grla)
- epistaksa (krvarenje iz nosa)
- palpitacije (snažni otkucaji srca koji mogu biti brzi ili nepravilni)
- tahikardija (ubrzani otkucaji srca)
- povišene razine jetrenih enzima, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- leukopenija (niske razine bijelih krvnih stanica)
- trombocitopenija (niske razine krvnih pločica, sastavnica koje pomažu u zgrušavanju krvi)
- hipotenzija (nizak krvni tlak)
- zamagljen vid
- pojačano krvarenje iz maternice
- osip
- preosjetljivost (alergijske reakcije), uključujući svrbež

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- napadaj
- prolazna amnezija (prolazan gubitak pamćenja)
- iznenadna srčana smrt (neočekivan prestanak kucanja srca koji dovodi do gubitka svijesti i smrti)

- urtikarija (koprivnjača)
- hiperhidroza (pojačano znojenje)
- krvarenje iz penisa
- hematospermija (krv u sjemenu i/ili mokraći)
- tinitus (zujanje u ušima)
- hematurija (krv u mokraći)

#### **Nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti)**

- moždani udar
- infarkt miokarda (srčani udar)
- nestabilna angina pectoris (bol u prsnom košu)
- ventrikularna aritmija (nepravilan srčani ritam koji proizlazi iz donjih srčanih komora)
- Stevens-Johnsonov sindrom (težak osip praćen mjehurićima i ljuštenjem kože, naročito oko usta, nosa, očiju i genitalija)
- ekfolijacijski dermatitis (perutanje ili ljuštenje kože)
- okluzija krvnih žila mrežnice (ugrušak u krvnim žilama u oku, koji može uzrokovati zamagljen vid ili sljepoću)
- poremećaj vidnog polja
- iznenadan gubitak sluha

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati Yuvanci**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Yuvanci se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što Yuvanci sadrži**

Djelatne tvari su macitentan i tadalafil.

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg/20 mg sadrži 10 mg macitentana i 20 mg tadalafila.

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg/40 mg sadrži 10 mg macitentana i 40 mg tadalafila.

Drugi sastojci su:

#### Jezgra tablete

hidroksipropilceluloza

djelomično supstituirana hidroksipropilceluloza (E463a)

laktoza hidrat (pogledajte odlomak „Yuvanci sadrži laktozu“ u dijelu 2.)

magnezijev stearat (E470b)  
mikrokristalična celuloza (E460i)  
polisorbat 80 (E433)  
povidon (E1201)  
natrijev škroboglikolat (pogledajte odlomak „Yuvanci sadrži natrij“ u dijelu 2.)  
natrijev laurilsulfat

Film ovojnica

hipromeloza  
laktoza hidrat  
titanijev dioksid (E171)  
triacetin (E1518)  
talk (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obložene tablete također sadrže crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172).

**Kako Yuvanci izgleda i sadržaj pakiranja**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obložene tablete su ružičaste duguljaste tablete, s utisnutom oznakom „MT“ s jedne strane i „1020“ s druge strane. Yuvanci 10 mg/20 mg dolazi u pakiranju od 30 × 1 filmom obložene tablete u perforiranom aluminijskom blisteru s jediničnim dozama, s ugrađenim sredstvom za sušenje.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele duguljaste tablete, s utisnutom oznakom „MT“ s jedne strane i „1040“ s druge strane. Yuvanci 10 mg/40 mg dolazi u pakiranju od 30 × 1 filmom obložene tablete u perforiranom aluminijskom blisteru s jediničnim dozama, s ugrađenim sredstvom za sušenje.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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

**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

**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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.