

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuvanci 10 mg/20 mg filmtabletta

Yuvanci 10 mg/40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Yuvanci 10 mg/20 mg filmtabletta

10 mg macitentánt és 20 mg tadalafilt tartalmaz filmtablettánként.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmtabletta

10 mg macitentánt és 40 mg tadalafilt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Minden egyes 10 mg/20 mg-os filmtabletta megközelítőleg 147 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában).

Minden egyes 10 mg/40 mg-os filmtabletta megközelítőleg 253 mg laktózt tartalmaz (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Yuvanci 10 mg/20 mg filmtabletta

Rózsaszín, hosszúkás, 13 mm × 6 mm-es, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „1020”, a másik oldalán „MT” mélynyomású jelzéssel.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmtabletta

Fehér vagy majdnem fehér, hosszúkás, 15 mm × 7 mm-es, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „1040”, a másik oldalán „MT” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Yuvanci szubsztitúciós terápiaként a WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonalis artériás hipertónia (PAH) hosszú távú kezelésére javallott olyan felnőtt betegek esetében, akiket már kezelnek a macitentán és tadalafil kombinációjával, amit egyidejűleg adott, külön-külön tablettá formájában kapnak.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a PAH-kezelésében jártas orvos kezdheti meg és ellenőrizheti.

Adagolás

A Yuvanci javasolt dózisa egy darab 10 mg/40 mg-os tabletta, naponta egyszer, szájon át bevéve.

- Azoknál a betegeknél, akiket aktuálisan külön-külön tablettákban adott 10 mg macitentanál és 40 mg tadalafillal kezelnek, a Yuvanci 10 mg/40 mg-os tablettát kell alkalmazni.
- Azoknál a betegeknél, akiket aktuálisan külön-külön tablettákban adott 10 mg macitentanál és 20 mg tadalafillal kezelnek, a Yuvanci 10 mg/20 mg-os tablettát kell alkalmazni. A tolerálhatóság alapján a dózis napi egyszeri 10 mg/40 mg-ra emelhető.

A Yuvanci-t minden nap, megközelítőleg ugyanabban az időben kell bevenni.

Kimaradt dózis

Ha a beteg kihagy egy Yuvanci adagot, azt amilyen hamar csak lehet, be kell vennie, majd a következő adagot a szokásos, tervezett időpontban vegye be. Ha a beteg kihagyott egy adagot, nem szabad két adagot bevennie ugyanabban az időben.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 évesnél idősebb betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A Yuvanci alkalmazása nem javasolt a dializált betegeknél vagy a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <30 ml/perc). Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A Yuvanci ellenjavallt a súlyos májkárosodásban szenvedő, cirrhosisos és nem cirrhosisos betegeknél (Child-Pugh C stádium), és a klinikailag jelentős, hepaticus transzaminázszint emelkedéskor, ha az 3-szor magasabb, mint a normálérték felső határa ($>3 \times \text{ULN}$ [upper limit of normal]) (lásd 4.3 pont). Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A és B stádium) nem szükséges a dózis módosítása (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Yuvanci biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A filmtabletták nem törhetők szét, azokat egészben, vízzel kell lenyelni, étkezés közben vagy attól függetlenül. Az összetörés vagy porrá őrlés hatását nem vizsgálták.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Akut myocardialis infarctus az utóbbi 90 napban.
- Terhesség (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Megbízható fogamzásgátlást nem használó, fogamzóképes nők (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

- Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek, cirrhosisal vagy cirrhosis nélkül (Child-Pugh C stádium) (lásd 4.2 és 4.4 pont).
- Kiindulási hepaticus transzaminázértékek (glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT] és/vagy glutamát-piruvát-transzamináz [GPT]) $>3 \times \text{ULN}$ (lásd 4.2 és 4.4 pont).
- Súlyos hypotonia ($<90/50$ Hgmm).
- Nitrátok vagy guanil-cikláz-stimulátorok (mint például a riociguát) egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).
- Olyan betegek, akiknek az anamnézisében nem arteritises elülső ischaemiás optikus neuropátia (NAION) szerepel.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Májfunkció

A máj transzamináz- (GOT és GPT) szintjeinek emelkedése és a pulmonalis artériás hypertonia, valamint az endothelinreceptor-antagonisták (ERA-k) között összefüggést mutattak ki (lásd 4.8 pont). A Yuvanci ellenjavallt a súlyos májkárosodásban szenvedő, cirrhotikus és nem cirrhotikus betegeknél (Child-Pugh C stádium), vagy ha a hepaticus transzaminázok emelkedése nagyobb mint a normálérték felső határának 3-szorosa ($>3 \times \text{ULN}$). Májenzimvizsgálatokat kell végezni a Yuvanci elkezdése előtt (lásd 4.2 és 4.3 pont).

A betegeket monitorozni kell a májkárosodás jeleinek észlelése érdekében, illetve javasolt a GPT és a GOT szintjének havonta történő ellenőrzése. A transzaminázszint hosszan tartó, megmagyarázhatatlan, klinikailag jelentős emelkedése esetén, vagy ha az emelkedést a bilirubinszint emelkedése ($> 2 \times \text{ULN}$) kíséri, illetve ha májkárosodás klinikai tünetei jelentkeznek (pl. sárgaság), a Yuvanci-kezelést fel kell függeszteni.

A májenzimszintek normál tartományba való visszatérése esetén a Yuvanci-kezelés újraindítása megfontolható azoknál a betegeknél, akiknél májkárosodásra utaló klinikai tünetek nem voltak tapasztalhatók. Hepatológus szakorvos bevonása javasolt.

Alkalmazása fogamzóképes nőknél

A Yuvanci-kezelés a fogamzóképes nőknél csak akkor kezdhető el, amikor a terhesség kizárásra került, a fogamzásgátlással kapcsolatos, megfelelő tanácsadás megtörtént, és megbízható fogamzásgátlás alkalmazása bevezetésre került (lásd 4.3 és 4.6 pont). A nőknek nem szabad teherbe esniük a Yuvanci abbahagyása után még 1 hónapig. A terhesség korai kimutatása érdekében a Yuvanci-kezelés alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni.

Haemoglobin-koncentráció

A haemoglobin-koncentráció csökkenése összefüggésben van az endothelinreceptor-antagonisták (ERA-k) alkalmazásával, beleértve a macitentan is (lásd 4.8 pont). A placebokontrollos vizsgálatokban a haemoglobin-koncentráció macitentan-nal összefüggő csökkenése nem volt progresszív, a kezelés első 4–12 hete után stabilizálódott, és a tartós kezelés alatt stabil maradt. A macitentan és más ERA-k mellett vérsejttranszfúziót indokló anaemiás esetekről számoltak be. Súlyos anaemiában szenvedő betegeknél a Yuvanci elkezdése nem javasolt. A Yuvanci-kezelés elkezdése előtt javasolt megmérni a haemoglobin-koncentrációkat, és a vizsgálatokat a kezelés alatt megismételni, amikor az klinikailag indokolt.

Pulmonalis veno-occlusiv betegség

Pulmonalis oedema esetekről számoltak be a vasodilatátorok (főként a prosztaciklinek) mellett, amikor azokat pulmonalis veno-occlusiv betegségben szenvedő betegeknél alkalmazták. Következésképpen, ha a PAH-ban szenvedő betegeknél pulmonalis oedemára utaló jeleket észlelnek, mérlegelni kell a pulmonalis veno-occlusiv betegség lehetőségét. Mivel a veno-occlusiv betegségben szenvedő

betegeknél a Yuvanci alkalmazásával kapcsolatban nincsenek klinikai adatok, az ilyen betegeknél a Yuvanci alkalmazása nem javasolt.

Látás

A tadalafil és egyéb, PDE5-inhibitorok szedésével összefüggésben látászavarokról, köztük centrális serosus chorioretinopathia (CSCR) és NAION eseteiről számoltak be. A legtöbb CSCR-eset a tadalafil leállítása után spontán megszűnt. A NAION-ra vonatkozóan az obszervációs adatok a tadalafil vagy egyéb PDE5-inhibitorok expozícióját követően az akut NAION fokozott kockázatára utalnak az erectilis dysfunctióban szenvedő férfiaknál. Minden, Yuvanci-t szedő betegnek azt kell tanácsolni, hogy hirtelen kialakuló látászavar, látásélesség-csökkenés és/vagy torzult látás esetén hagyja abba a Yuvanci szedését, és azonnal forduljon orvoshoz (lásd 4.3 pont). Az ismert, veleszületett degeneratív retinalis eltérésekben, köztük a retinitis pigmentosában szenvedő betegeket nem vonták be a klinikai vizsgálatokba, a gyógyszer alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt.

Halláscsökkenés vagy hirtelen kialakuló hallásvesztés

A tadalafil alkalmazása után hirtelen kialakuló hallásvesztés eseteiről számoltak be. Noha bizonyos esetekben egyéb kockázati tényezők is jelen voltak (mint például az életkor, diabetes, hypertonia, a korábbi anamnézisben szereplő hallásvesztés és kísérő kötőszöveti betegségek), a betegeknek azt kell javasolni, hogy hirtelen kialakuló halláscsökkenés vagy hallásvesztés esetén azonnal kérjenek orvosi ellátást.

Priapismus és a penis anatómiai deformációja

A PDE5-inhibitorokkal kezelt férfiaknál priapismusról számoltak be. Azoknak a betegeknek, akik 4 órán át vagy hosszabb ideig tartó merevedést észlelnek, azt az utasítást kell adni, hogy kérjenek azonnali orvosi segítséget. Ha a priapismust nem kezelik azonnal, az a penis szövethárosodását és a potencia végleges elvesztését eredményezheti. A Yuvanci-t óvatosan kell alkalmazni a hímvessző anatómiai deformációjával bíró betegeknek (mint például az angulatio, corpus cavernosus fibrosis vagy Peyronie-betegség) vagy az olyan betegeknek, akiknek priapismusra predisponáló betegségük van (mint például a sarlósejtes vérszegénység, a myeloma multiplex vagy a leukaemia).

Vesekárosodás

Nincs tapasztalat a Yuvanci alkalmazásáról dializált betegeknek, ezért a Yuvanci nem javasolt ebben a populációban. A Yuvanci alkalmazása a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont). A vesekárosodásban szenvedő betegeknek magasabb lehet a hypotonia és az anaemia előfordulásának kockázata a macitentan-kezelés alatt. Ezért a Yuvanci alkalmazása alatt a vérnyomás és a haemoglobin-szint monitorozása mérlegelendő.

Kölcsönhatások

A Yuvanci alkalmazását a potens CYP3A4-induktorokat krónikusan szedő betegeknek kerülni kell, az egyidejűleg potens CYP3A4-inhibitorokat szedő betegeknek pedig nem javasolt az alkalmazás. Elővigyázatosság szükséges, amikor a Yuvanci-t egyidejűleg alkalmazzák egyaránt egy közepesen erős CYP3A4- és egy közepesen erős CYP2C9-inhibitorral (lásd 4.5 pont).

Cardiovascularis betegségek

A klinikai adatok hiánya miatt a Yuvanci nem javasolt az olyan betegeknek, akik az alábbi, cardiovascularis betegségek bármelyikében szenvednek:

- klinikailag jelentős aorta- vagy mitralis billentyű betegség,
- constrictiv pericarditis,
- restrictiv vagy congestiv cardiomyopathia,
- jelentős balkamra dysfunctio,
- életveszélyes arrhythmiák,

- tünetekkel járó koszorúér-betegség,
- nem beállított hypertonia.

A tadalafil szisztémás vasodilatator tulajdonságokkal rendelkezik, ami a vérnyomás átmeneti csökkenését eredményezheti. Az orvosoknak körültekintően mérlegelniük kell, hogy a bizonyos alapbetegségekben, mint például a súlyos balkamra kiáramlási pálya obstrukcióban, folyadék deplációban, vegetatív hypotóniában vagy nyugalmi hypotóniában szenvedő betegeket kedvezőtlenül érintheti-e az ilyen, vasodilatator hatás.

Az alfa₁-blokkolókat szedő betegeknél a tadalafil egyidejű alkalmazása bizonyos betegeknél tünetekkel járó hypotóniához vezethet. Ezért a Yuvanci és a doxazozin kombinációja nem javasolt.

Az A DUE vizsgálat kettős vak részében szívelégtelenségről (n=4) számoltak be a Yuvanci-kezelés elkezdését követő egy hónapon belül olyan, 65 évnél idősebb betegeknél, akiket korábban nem kezeltek PAH-specifikus gyógyszerekkel. A négy közül két eset rendeződött a kezelés ideje alatt, míg a másik két esetben egyéb nemkívánatos események [újonnan diagnosztizált pulmonalis veno-occlusiv betegség (a vizsgálati protokoll szerint kizárási ok) és anaemia] miatt a kezelés abbahagyásra került.

Ismert hatású segédanyagok

A Yuvanci laktóz-monohidráttal tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek Yuvanci-ra gyakorolt hatásai

Erős CYP3A4-induktorok

A potens CYP3A4-induktorok, köztük a rifampicin, a közönséges orbáncfű, a karbamazepin és a fenitoin csökkenthetik a Yuvanci hatásosságát. A Yuvanci egyidejű alkalmazása kerülendő.

A rifampicin (napi 600 mg) 79%-kal csökkentette a macitentan dinamikus egyensúlyi állapotú expozícióját, de nem befolyásolta az aktív metabolit, az aprocitentan expozícióját.

A rifampicin (napi 600 mg) az önmagában adott tadalafil (10 mg) AUC- és C_{max}-értékeihez képest 88%-kal csökkentette a tadalafil AUC-t, és 46%-kal a C_{max}-ot.

Erős CYP3A4-inhibitorok

A Yuvanci erős CYP3A4-inhibitorokkal, például itrakonazzal, ketokonazzal, vorikonazzal, klaritromicinnel, telitromicinnel, nefazodonnal, ritonavirrel és szakvinavirrel történő kombinációja nem javasolt.

A ketokonazol (naponta egyszer 400 mg) megközelítőleg 2-szeresére növelte a macitentan expozícióját. A macitentan aktív metabolitjának expozíciója 26%-kal csökkent.

A ketokonazol (napi 200 mg) az önmagában adott tadalafil AUC- és C_{max}-értékeihez képest a tadalafil (10 mg) egyszeri adagjának expozícióját (AUC) 2-szeresére, és a C_{max}-ot 15%-kal növelte.

A ketokonazol (napi 400 mg) a tadalafil (20 mg) egyszeri adagjának expozícióját (AUC) 4-szeresére, és a C_{max}-ot 22%-kal növelte.

A ritonavir (naponta kétszer 200 mg), ami egy CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- és CYP2D6-inhibitor, a tadalafil (20 mg) egyszeri adagjának expozícióját (AUC) 2-szeresére emelte, és nem változtatta meg a $C_{\max}$ -ot.

A ritonavir (naponta kétszer 500 mg vagy 600 mg) a tadalafil (20 mg) egyszeri adagjának expozícióját (AUC) 32%-kal növelte, és a $C_{\max}$ -ot 30%-kal csökkentette.

Közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorok

Elővigyázatosság szükséges, amikor a Yuvanci-t közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal (pl. flukonazol és amiodaron) alkalmazzák egyidejűleg.

A fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés alapján a napi 400 mg flukonazol, ami a CYP3A4 és a CYP2C9 közepesen erős, kettős inhibitora, a macitentan expozícióját megközelítőleg a 3,8-szeresére emelheti. Ugyanakkor nem volt klinikailag jelentős változás a macitentan aktív metabolitjának expozíciójában. Az ilyen modellezés bizonytalansági tényezőit azonban mérlegelni kell.

Közepesen erős CYP3A4-inhibitorok és közepesen erős CYP2C9-inhibitorok egyidejű alkalmazása

Közepesen erős CYP3A4-inhibitor (pl. ciprofloxacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) és közepesen erős CYP2C9-inhibitor (pl. mikonazol és piperin) óvatosan kell alkalmazni, ha Yuvanci-val adják egyidejűleg.

Közepesen erős CYP3A4-inhibitor egyidejű alkalmazása

A ciklosporin A (naponta kétszer 100 mg), ami egy kombinált CYP3A4- és OATP-inhibitor, az *in vivo* vizsgálatokban nem változtatta meg klinikailag jelentős mértékben a macitentan és aktív metabolitja dinamikus egyensúlyi állapotú expozícióját.

A Yuvanci más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

Szájon át szedhető fogamzásgátló

Az *in vivo* vizsgálatokban a naponta egyszer 10 mg macitentan nem befolyásolta egy orális fogamzásgátló (1 mg noretiszteron és 35 µg etinil-ösztadiol) farmakokinetikai tulajdonságait. Dinamikus egyensúlyi állapotban a tadalafil (naponta egyszer 40 mg) az etinil-ösztadiol expozícióját (AUC) 26%-kal és a $C_{\max}$ -át 70%-kal emelte, a placebóval adott orális fogamzásgátlóhoz képest. A tadalafilnak nem volt statisztikailag szignifikáns hatása a levonorgesztrelre, ami arra utal, hogy az etinil-ösztadiolra gyakorolt hatása a tadalafil bélben történő szulfatálásra gyakorolt gátlásának a következménye. Ennek a vizsgálati eredménynek a klinikai jelentősége bizonytalan, ugyanakkor a Yuvanci-t alkalmazóknál kötelező a megbízható fogamzásgátlás (lásd 4.6 pont).

Terbutalin

A terbutalin szájon át történő alkalmazása mellett hasonló emelkedés várható az AUC és a $C_{\max}$ értékekben, mint az etinil-ösztadiol mellett, feltehetőleg a tadalafil bélben történő szulfatálásra gyakorolt gátlásának következtében. Ennek a vizsgálati eredménynek a klinikai jelentősége bizonytalan.

CYP1A2-szubsztrátok (pl. teofilin)

Amikor 10 mg tadalafilt teofilinnel adtak (egy nem szelektív foszfodiészteráz-inhibitor), farmakokinetikai kölcsönhatást nem észleltek. Az egyedüli farmakodinámiás hatás a szívverésszám kismértékű (3,5 szívverés percenként) emelkedése volt.

CYP2C9-szubsztrátok (pl. R-warfarin)

Egyszeri 25 mg-os warfarin adag után a naponta egyszer, 10 mg-os dózisban, többszöri alkalommal adott macitentan nem gyakorolt hatást sem az S-warfarin (egy CYP2C9-szubsztrát), sem az R-warfarin (egy CYP3A4-szubsztrát) expozíciójára. A warfarin nemzetközi normalizált arányra (*International Normalised Ratio* – INR) gyakorolt farmakodinámiás hatását nem befolyásolta a macitentan. A macitentan és aktív metabolitja farmakokinetikai tulajdonságait nem befolyásolta a warfarin. A tadalafilnak (10 és 20 mg) nem volt klinikailag jelentős hatása az S-warfarin vagy

R-warfarin expozícióra (AUC), és a tadalafil nem gyakorolt hatást a warfarin által indukált prothrombin időre, és nem potenciálta a vérzési idő acetilszalicilsav által okozott növekedését.

P-glikoprotein-szubsztrátok (pl. digoxin)

A tadalafil (naponta egyszer 40 mg) nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a digoxin (P-gp-szubsztrát) farmakokinetikai tulajdonságaira.

Emlőrákrezisztenciafehérje- (breast cancer resistance protein – BCRP) szubsztrát gyógyszerek:
In vivo vizsgálatokban a napi egyszeri 10 mg macitentan nem befolyásolta egy BCRP-szubsztrát gyógyszer (1 mg riociguát, 10 mg rozuvasztatin) farmakokinetikai tulajdonságait.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Nitrátok

A klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a tadalafil (5, 10 és 20 mg) növeli a nitrátok hypotensív hatásait. Ez a kölcsönhatás több mint 24 órán át tartott, és a tadalafil utolsó adagja után 48 órával már nem volt kimutatható. Ezért a szerves nitrát bármilyen formáját, például nitroglicerint, izoszorbidot és amilnitrátot alkalmazó betegeknél a Yuvanci alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Riociguát

A klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a riociguát növeli a PDE5-inhibitorok hypotensív hatását. A vizsgált populációban nem volt bizonyíték a kombináció kedvező klinikai hatására. A riociguát PDE5-inhibitorokkal, köztük tadalafillal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Vérnyomáscsökkentők (beleértve a kalciumcsatorna-blokkolókat is)

A doxazozin (naponta 4 és 8 mg) és a tadalafil (5 mg napi dózis és 20 mg-os egyszeri adag) egyidejű alkalmazása jelentős módon növeli ennek az alfa-blokkolónak a vérnyomáscsökkentő hatását. Ez a hatás legalább 12 órán át tart, és tüneteket okozhat, beleértve az ájulást is. Ezért ez a kombináció nem javasolt.

A korlátozott számú egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatokban ezekről a hatásokról nem számoltak be az alfuzozin vagy a tamszulozin mellett.

Az egyidejűleg vérnyomáscsökkentő gyógyszereket kapó betegeknél a 20 mg tadalafil vérnyomáscsökkenést indukálhat, ami (a doxazozin kivételével, lásd fent) általánosságban kisebb jelentőségű, és valószínűleg klinikailag nem releváns.

Alkohol

Az alkoholkoncentrációkat nem befolyásolta a tadalafillal (10 mg vagy 20 mg) történő egyidejű alkalmazás. Emellett nem észlelték a tadalafil-koncentrációk változását, alkohollal történő egyidejű alkalmazás esetén.

A tadalafil (20 mg) nem növelte az alkohol (0,7 g/ttkg vagy megközelítőleg 180 ml 40%-os alkohol [vodka] egy 80 kg-os férfinél) által előidéztet, átlagos vérnyomáscsökkenést, de a betegek egy részénél posturalis szédülést és orthostaticus hypotóniát figyeltek meg. A betegeknél tisztában kell lenniük ezekkel a potenciális mellékhatásokkal. Az alkohol kognitív funkciókra gyakorolt hatását nem növelte a tadalafil (10 mg).

Prosztaciklin és analógjai, mint például az epoprosztenol vagy az iloproszt

A prosztaciklinnel vagy annak analógjaival egyidejűleg alkalmazott Yuvanci hatásosságát és biztonságosságát kontrollos klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. Ezért egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság javasolt.

Erectilis dysfunctio kezelése

A tadalafil és egyéb PDE5-inhibitorok vagy az erectilis dysfunctio kezelésére szolgáló, egyéb terápiák kombinációjának biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell, hogy ne szedjék a Yuvanci-t ezekkel a gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A Yuvanci-kezelés a fogamzóképes nőknél csak akkor kezdhető el, amikor a terhesség kizárásra került, a fogamzásgátlással kapcsolatos, megfelelő tanácsadás megtörtént, és megbízható fogamzásgátlás alkalmazása bevezetésre került (lásd 4.3 és 4.4 pont). A nőknek nem szabad teherbe esniük a Yuvanci abbahagyása után még 1 hónapig. A terhesség korai kimutatása érdekében a Yuvanci-kezelés alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni.

A Yuvanci ellenjavallt azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.3 pont).

Terhesség

A Yuvanci terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

A macitentan terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A macitentan kapcsolatokban állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberek esetén a lehetséges kockázat még mindig nem ismert.

A tadalafil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

A Yuvanci ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Yuvanci hatóanyagai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló farmakodinámiai/toxikológiai adatok állatoknál a macitentan anyatejbe történő kiválasztását igazolták. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Yuvanci alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Hím fertilitás

Hím állatoknál testicularis tubularis atrophia kialakulását figyelték meg macitentan-kezelést követően (lásd 5.3 pont). A spermiumszám csökkenését figyelték meg az ERA-kat szedő betegeknél. A macitentan, mint más ERA-knak, férfiaknál kedvezőtlen hatása lehet a spermatogenesisre.

Két, tadalafilal végzett klinikai vizsgálat nem utalt embereknél a fertilitás károsodására, noha a férfiak egy részénél a hímivarsejtek koncentrációjának csökkenését észlelték.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Yuvanci kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor olyan nemkívánatos hatások, mellékhatások jelentkezhetnek (pl. fejfájás, hypotonia), amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknél tisztában kell lenniük azzal, hogy miként reagálnak a Yuvanci-ra, mielőtt gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kombinált, kettős vak/nyílt elrendezésű A DUE vizsgálat adatai alapján a (Yuvanci-val kezelt betegeknél kialakuló) leggyakoribb mellékhatások az anaemia/csökkent haemoglobinszint (24,9%), az oedema/folyadékretenció (18,4%) és a fejfájás (15,1%) voltak. A Yuvanci, a macitentan és a tadalafil esetében beazonosított mellékhatás-kifejezések alapján a kombinált, kettős vak és nyílt elrendezésű szakaszban a leggyakoribb, kezeléssel összefüggő súlyos nemkívánatos események a következők voltak: bronchitis, amelyet 3 betegnél (1,6%) jelentettek; anaemia és palpitatio, mindkettőt 2 betegnél (1,1%) jelentették; migrén, hypotensio, menstruációk közötti vérzés, oedema/folyadékretenció és influenza, amelyek mindegyikét 1-1 betegnél jelentették (0,5%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább bemutatott biztonságossági profil a Yuvanci-val szerzett adatokon, valamint az egyes összetevők, a macitentan és a tadalafil ismert biztonságossági profilján alapul.

A Yuvanci biztonságossági adatait egy kettős vak, aktív kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálatból (A DUE) és a PAH-ban szenvedő betegekkel végzett, nyílt elrendezésű kiterjesztésből nyerték. A Yuvanci-t kapó betegek teljes létszáma 185 volt, a Yuvanci medián expozíciója pedig 105,1 hét volt.

A macitentan és a tadalafilnek azokat az ismert mellékhatásait, amelyeket nem figyeltek meg az A DUE vizsgálatban, az 1. táblázat tartalmazza, az egyes összetevők, a macitentan és a tadalafil alkalmazási előírása alapján.

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint kerültek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

1. táblázat: Mellékhatások a PAH-ban szenvedő, Yuvanci-val vagy macitentan és/vagy tadalafilal kezelt betegeknél

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás(ok)	Gyakoriság ^a
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Bronchitis ^b	Nagyon gyakori
	Influenza	Gyakori
	Húgyúti fertőzés	Gyakori
	Felső légúti fertőzés	Gyakori
	Pharyngitis ^b	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia/csökkent haemoglobinszint ^c	Nagyon gyakori
	Leukopenia	Gyakori
	Thrombocytopenia ^a	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység ^a (beleértve a pruritust ^d is)	Gyakori
	Angioedema ^a	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Ájulás	Gyakori
	Migrén ^a	Gyakori
	Görcsroham ^e	Nem gyakori
	Átmeneti jellegű amnézia ^e	Nem gyakori
	Stroke ^e (beleértve a vérzéses eseményeket is)	Nem ismert ^f

Szembetegségek és szemészeti tünetek	Homályos látás	Gyakori
	Nem arteritises elülső ischaemiás optikus neuropátia (NAION) ^e	Nem ismert ^f
	Retinalis érelzáródás ^e	Nem ismert ^f
	Látótérkiesés ^e	Nem ismert ^f
	Centrális serosus chorioretinopathia ^e	Nem ismert ^f
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Tinnitus ^e	Nem gyakori
	Hirtelen kialakuló hallásvesztés ^e	Nem ismert ^f
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Palpitatio	Gyakori
	Tachycardia ^a	Gyakori
	Hirtelen szívhalál ^e	Nem gyakori
	Myocardialis infarctus ^e	Nem ismert ^f
	Instabil angina pectoris ^e	Nem ismert ^f
	Ventricularis arrhythmia ^e	Nem ismert ^f
Érbetegségek és tünetek	Kipirulás ^{a,g}	Nagyon gyakori
	Hypotensio	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nasopharyngitis ^a (beleértve az orrdugulást, a sinus pangást és a rhinitist is)	Nagyon gyakori
	Epistaxis	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger ^a	Nagyon gyakori
	Dyspepsia ^a	Nagyon gyakori
	Hasi diszkomfortérzés ^a	Nagyon gyakori
	Hasi fájdalom ^a	Nagyon gyakori
	Hányás	Gyakori
	Gastrooesophagealis reflux betegség	Gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett transzamináz-aktivitás	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkíütés	Gyakori
	Urticaria ^e	Nem gyakori
	Hyperhidrosis ^e	Nem gyakori
	Stevens–Johnson-szindróma ^e	Nem ismert ^f
	Exfoliativ dermatitis ^e	Nem ismert ^f
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia ^a	Nagyon gyakori
	Hátfájás ^a	Nagyon gyakori
	Végtagfájdalom ^a	Nagyon gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Haematuria ^e	Nem gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Fokozott uterus vérzés ^h	Gyakori
	Priapismus ^e	Nem gyakori
	Penis vérzés ^e	Nem gyakori
	Haematospermia ^e	Nem gyakori
	Tartós erectio ^e	Nem ismert ^f
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Oedema ⁱ	Nagyon gyakori
	Folyadékretenció ⁱ	Nagyon gyakori
	Vizenyős arc	Gyakori
	Mellkasi fájdalom	Gyakori

-
- ^a Amikor ugyanazt a mellékhatást egynél több gyógyszernél is megfigyelték (azaz a macitentánnál, a tadalafilnál és a Yuvanci-nál is), a legmagasabb gyakoriságot kifejező kategória került feltüntetésre.
- ^b A Yuvanci mellett nem észlelték a kettős vak vizsgálati adatok alapján, de a macitentán-monoterápia mellett beszámoltak róla.
- ^c Beleértve az anaemiát, a vashiányos anaemiát, a krónikus betegséggel összefüggő anaemiát, a csökkent haemoglobinszintet, a normochrom anaemiát, a pancytopeniát, a vérvesztéses anaemiát és a myelofibrosist is.
- ^d Pruritust a macitentán mellett figyeltek meg, „nem gyakori” gyakorisággal.
- ^e A Yuvanci mellett nem észlelték a kettős vak vizsgálati adatok alapján, de a tadalafil-monoterápia mellett beszámoltak róla.
- ^f Események, melyeket nem jelentettek a regisztrációs vizsgálatokban, és amelyek gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg. A mellékhatások a tadalafil erectilis dysfunctio kezelésében való alkalmazásával kapcsolatos, forgalomba hozatalt követő vagy klinikai vizsgálatok adatai alapján kerültek a táblázatba.
- ^g Beleértve a kipirulást és a hőhullámot is.
- ^h Beleértve az erős menstruációs vérzést, a menstruációk közötti vérzést, a polymenorrhagiát és a vaginalis vérzést is. A gyakoriság a nők expozícióján alapul.
- ⁱ Beleértve a perifériás oedemát, perifériás duzzanatot, generalizált oedemát, duzzanatot, csontvelő oedemát, folyadékretenciót, ízületi duzzanatot, oedemát, hypervolaemiát és pericardialis folyadékgyülemet is.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypotensio

A hypotensio és az ERA-k, köztük a macitentán alkalmazása között összefüggést mutattak ki. A Yuvanci-val végzett A DUE vizsgálat kettős vak periódusában a PAH-ban szenvedő betegeknél a hypotensio előfordulási gyakorisága 7,5% volt a Yuvanci-karon. Hypotensioról nem számoltak be a macitentán és a tadalafil monoterápiás karon. A Yuvanci esetén a hypotensio előfordulási gyakorisága a kombinált, kettős vak/nyílt elrendezésű vizsgálatban 6,5% volt.

A macitentán egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett hosszú távú, kettős vak vizsgálatában, a SERAPHIN vizsgálatban a 10 mg macitentán-monoterápiás karon a betegek 7,0%-ánál, míg a placebokaron a betegek 4,4%-ánál számoltak be hypotensioról.

Oedema/folyadékretenció

Az oedema/folyadékretenció és az ERA-k, köztük a macitentán alkalmazása között összefüggést mutattak ki. A Yuvanci-val végzett A DUE vizsgálat kettős vak periódusában a PAH-ban szenvedő betegeknél az oedema/folyadékretenció előfordulási gyakorisága 20,6% volt a Yuvanci-karon, 14,3% a macitentán és 15,9% a tadalafil monoterápiás karon. A Yuvanci esetén az oedema/folyadékretenció előfordulási gyakorisága a kombinált kettős vak/nyílt elrendezésű fázisban 18,4% volt.

A SERAPHIN vizsgálatban az oedema nemkívánatos esemény előfordulási gyakorisága a 10 mg macitentán monoterápiás karon 21,9% és a placebo terápiás karon 20,5% volt.

Laboratóriumi eltérések

Hepaticus transzaminázok

A PAH-ban szenvedő betegek körében Yuvanci-val végzett A DUE vizsgálat kettős vak periódusában az ULN legalább 3-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedés előfordulási gyakorisága 1,0% volt a Yuvanci- és 4,5% volt a tadalafil-karon. A macitentán-kar esetében az ULN legalább 3-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedésről nem számoltak be. Az ULN legalább 3-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedés előfordulási gyakorisága 3,4%, az ULN legalább 8-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedés előfordulási gyakorisága pedig 1,1% volt a Yuvanci-nál a kombinált, kettős vak/nyílt elrendezésű fázisban.

A SERAPHIN vizsgálatban az ULN több mint 3-szorosát elérő transzaminázszint- (GPT/GOT) emelkedés előfordulási gyakorisága 3,4% volt a 10 mg macitentán-monoterápia, és 4,5% volt a placebo esetén. Az ULN több mint 5-szörösét elérő emelkedés a 10 mg macitentán-monoterápiát kapó betegek 2,5%-ánál, míg a placebót kapó betegek 2%-ánál fordult elő.

Csökkent haemoglobinszint és anaemia

A PAH-ban szenvedő betegek körében Yuvanci-val végzett A DUE vizsgálat kettős vak periódusában az anaemia előfordulási gyakorisága 18,7% volt a Yuvanci-karon, 2,9% volt a macitentán-, és 2,3% volt a tadalafil-monoterápiás karon. A 16. héten a haemoglobin-koncentráció kiindulási értékhez viszonyított, átlagos csökkenése nagyobb mértékű volt a Yuvanci, mint a macitentán és tadalafil esetén: 0,87 mmol/l (1,39 g/dl) volt a Yuvanci-karon, 0,42 mmol/l (0,68 g/dl) a macitentán-karon és 0,05 mmol/l (0,08 g/dl) a tadalafil-karon. A vizsgálat kombinált, kettős vak/nyílt elrendezésű fázisában a Yuvanci-kezelés és az átlagos haemoglobin-koncentrációnak a kiindulási időpont és a 120. hét közötti 0,49 mmol/l-es (0,79 g/dl-es) csökkenése között összefüggést mutattak ki (80 beteg).

A SERAPHIN vizsgálatban a 10 mg macitentán-monoterápia a haemoglobinszint átlagosan 0,69 mmol/l-es (1 g/dl-es) csökkenésével járt, a placebohoz képest.

Fehérvérsejtek

A PAH-ban szenvedő betegek körében Yuvanci-val végzett A DUE vizsgálat kettős vak periódusában a fehérvérsejtek számának kiindulási értékhez viszonyított átlagos csökkenése a 16. héten magasabb volt a Yuvanci, mint a macitentán és tadalafil esetén: $1,4 \times 10^9/l$ a Yuvanci-, és $0,5 \times 10^9/l$ a macitentán és tadalafil-karokon. A vizsgálat kombinált, kettős vak/nyílt elrendezésű fázisában a Yuvanci-kezelés az átlagos leukocytaszám kiindulási értékhez viszonyított, $1,7 \times 10^9/l$ -es csökkenésével járt a 120. hétre (80 beteg).

A SERAPHIN vizsgálatban a 10 mg macitentán-monoterápia a leukocytaszám kiindulási értékhez viszonyított, $0,7 \times 10^9/l$ -es átlagos csökkenésével járt, ezzel szemben nem volt változás a placebóval kezelt betegeknél.

Vérlemezkek

A PAH-ban szenvedő betegek körében Yuvanci-val végzett A DUE vizsgálat kettős vak periódusában a thrombocytaszám kiindulási értékhez viszonyított átlagos csökkenése a 16. héten $16,2 \times 10^9/l$ volt a Yuvanci-kar, míg $19,3 \times 10^9/l$ volt a macitentán-, és $5,6 \times 10^9/l$ volt a tadalafil-kar esetén. A vizsgálat kombinált, kettős vak/nyílt elrendezésű fázisában a Yuvanci-kezelés az átlagos thrombocytaszám kiindulási értékhez viszonyított, $23,3 \times 10^9/l$ -es csökkenésével járt a 120. hétre (78 beteg).

A SERAPHIN vizsgálatban a 10 mg macitentán-monoterápia a thrombocytaszám kiindulási értékhez viszonyított, $17 \times 10^9/l$ -es átlagos csökkenésével járt, ezzel szemben a placebóval kezelt betegeknél átlagos csökkenés $11 \times 10^9/l$ volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A macitentánt legfeljebb 600 mg-os egyszeri adagban alkalmazták egészséges vizsgálati alanyoknál. Fejfájás, hányinger és hányás mellékhatásokat figyeltek meg. A tadalafilt legfeljebb 500 mg-os egyszeri adagban alkalmazták egészséges vizsgálati alanyoknál. A mellékhatások hasonlóak voltak az alacsonyabb dózisok mellett észleltekhöz. Az egyes összetevők adatai alapján a dialízis valószínűleg nem hatásos. Túlادagolás esetén, szükség szerint standard szupportív intézkedéseket kell tenni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antihypertensivumok, antihypertensivumok pulmonalis arteriás hypertensio kezelésére ATC kód: C02KX54

Hatásmechanizmus

A Yuvanci egy egyetlen tablettából álló, kombinált kezelés, ami két, különböző hatásmechanizmusú, szájon át adott hatóanyagot tartalmaz a pulmonalis artériás hypertonia csökkentésére: macitentán, ami egy endothelin-receptor antagonist (ERA) és tadalafil, ami egy foszfodiészteráz 5-inhibitor (PDE5i).

A macitentán egy orálisan aktív, potens endothelin- (ET-) receptor-antagonista, mind az ET_A-, mind az ET_B-receptorokon aktív, és megközelítőleg 100-szor szelektívebb az ET_A, mint az ET_B esetén, *in vitro*. A macitentán nagy affinitást és tartós kötődést mutat a humán pulmonalis artéria simaizomsejtjeinek ET-receptoraihoz. Az ET-1 és annak receptorai (ET_A és ET_B) különböző hatásokat mediálnak, mint például a vazokonstrikció, fibrosis, proliferáció, hypertrophia és gyulladás. Betegség esetén, például PAH-ban a lokális ET-rendszer upregulált állapotba kerül, és érintett lesz a vascularis hypertrophiában és a szervkárosodásban.

A tadalafil egy potens és szelektív PDE5-inhibitor, az az enzim, ami felelős a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) lebomlásáért. A pulmonalis artériás hypertonia a nitrogén-monoxid vascularis endothel általi, csökkent felszabadulásával, és ennek következtében a cGMP-koncentrációk pulmonalis vascularis simaizmon belüli csökkenésével társul. A PDE5 a túlsúlyban lévő foszfodiészteráz a pulmonalis érrendszerben. A PDE5 tadalafil általi gátlása növeli a cGMP-koncentrációt, ami a pulmonalis vascularis simaizomsejtek relaxációját és a pulmonalis érpálya vasodilatációját eredményezi.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Yuvanci hatásosságát egy multinacionális, multicentrikus, kettős vak, adaptív, randomizált, aktív kontrollos, párhuzamos csoportokkal végzett vizsgálatban (A DUE) igazolták 187, PAH-ban szenvedő betegnél (WHO FC II–III). A vizsgálatot úgy tervezték, hogy összehasonlítsa a Yuvanci hatásosságát és biztonságosságát mind a macitentán, mind a tadalafil-monoterápiával. A legalább 240 dyn×s/cm⁵-es, pulmonalis vascularis rezisztenciájú (PVR) betegeket randomizálták napi egyszeri Yuvanci-ra (10 mg macitentán és 40 mg tadalafil) (n = 108), 10 mg macitentán-monoterápiára (n = 35) vagy 40 mg tadalafil-monoterápiára (n = 44).

Azok a betegek, akik a vizsgálat megkezdésekor nem kaptak terápiás PDE-5i dózist, egy 1 hetes titrációs időszakban 10 mg macitentánt és 20 mg tadafilt kaptak.

A kettős vak terápiás periódus alatt kezelt betegek (n = 186) korábban még nem kaptak semmilyen PAH-specifikus monoterápiát (52,7%), vagy egy ERA-t (17,2%) vagy egy PDE5i-t (30,1%) kaptak. A bevont betegeknek idiopathiás PAH-ja (50,5%), veleszületett PAH-ja (4,8%), kötőszöveti betegséggel társult PAH-ja (34,9%) vagy veleszületett szívbetegséggel társult PAH-ja volt (3,2%). Az átlagéletkor 50,2 év volt (szélső értékek: 18–80), a 20,4%-a volt ≥ 65 éves, 22%-uk volt férfi, és 61,8%-uk volt fehér bőrű. A beválogatás időpontjában a betegek 51,1%-a volt WHO FC II-es stádiumú, és 48,9%-a volt WHO FC III-as stádiumú.

A vizsgálat elsődleges végpontja a PVR kiindulási értékhez viszonyított, 16. héten észlelt érdek arányában kifejezett változás volt a PAH-ban szenvedő betegeknél, a Yuvanci, illetve az individuális monoterápiák összehasonlítása esetén.

A legfontosabb másodlagos végpont az átlagos 6 perces sétatávolságban (*6-minute walk distance* – 6MWD) a vizsgálat megkezdésétől a kezelés 16. hetéig bekövetkezett változás volt a PAH-ban szenvedő betegeknél, a Yuvanci, illetve az individuális monoterápiák összehasonlítása esetén.

Hemodinamikai tulajdonságok

A Yuvanci-kezelés egy statisztikailag szignifikáns, 0,71-os hatást eredményezett (95%-os CI: 0,61; 0,82, $p < 0,0001$), ami egy 29%-os PVR-csökkenést jelent a macitentánhoz képest, és 0,72-os hatást eredményezett (95%-os CI: 0,64; 0,80, $p < 0,0001$) ami egy 28%-os PVR-csökkenést jelent a tadalafilhoz képest (2. táblázat). A Yuvanci elsődleges végpontra gyakorolt, konzisztens hatásosságát észlelték az életkor, a nemi hovatartozás, a rassz és a kiindulási WHO FC alcsoportok esetén. Ezenkívül konzisztens hatásosságot figyeltek meg a korábban még nem kezelt, vagy a korábban ERA- vagy PDE5i-kezelést kapott betegeknél.

2. táblázat: A PVR változása a vizsgálat megkezdésétől a kezelés 16. hetéig

	Korábban még nem kezelt és korábbi ERA-kezelés		Korábban még nem kezelt és korábbi PDE-5i-kezelés	
	Macitentán (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Kiindulási átlagos PVR (95%-os CI)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1020)
Az átlagos PVR csökkenése a 16. héten (dyn×s/cm ⁵) (95%-os CI)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
A PVR geometriai átlaga (16. hét/kiindulási érték) (95%-os CI)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
Geometriai átlagarány (95%-os CI)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-oldalas p-érték		<0,0001		<0,0001

PVR = pulmonális vaszkuláris rezisztencia; CI = konfidenciaintervallum; n = betegek száma.

Terhelési kapacitás

A Yuvanci melletti 6MWD számszerű emelkedését figyelték meg a macitentánhoz vagy a tadalafilhoz képest (3. táblázat).

3. táblázat: A 6MWD átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől a kezelés 16. hetéig

	Korábban még nem kezelt és korábbi ERA-kezelés		Korábban még nem kezelt és korábbi PDE-5i-kezelés	
	Macitentán (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Kiindulási átlag (95%-os CI)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás a 16. héten (m) átlag (95%-os CI)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Átlagos különbségek (95%-os CI)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-oldalas p-érték		0,38		0,06

CI = konfidenciaintervallum; 6MWD = 6 perces sétatávolság; n = betegek száma.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint Yuvanci vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől PAH-ban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Yuvanci formájában adott macitentan és tadalafil biohasznosulása hasonló volt a külön-külön adott 10 mg macitentan és 40 mg tadalafil egyidejű alkalmazásakor észlelten. A bioekvivalenciát egészséges vizsgálati alanyoknál történő egyszeri dózis alkalmazása után állapították meg. A Yuvanci (10 mg macitentan/ 20 mg tadalafil) bioekvivalenciáját a 10 mg macitentan és a 20 mg tadalafil esetén mindkét összetevőre külön-külön szintén megállapították.

Felszívódás

Amikor a Yuvanci (10 mg macitentan/40 mg tadalafil) tablettát magas zsírtartalmú étellel együtt, egészséges vizsgálati alanyoknak adták, a megfigyelések szerint a tápláléknak nem volt hatása a macitentan farmakokinetikai tulajdonságaira, és a tadalafil AUC értéke változatlan maradt, miközben a C_{max} 45%-kal emelkedett. A tadalafil C_{max} értékének ilyen mértékű emelkedése nem számít klinikailag jelentősnek.

Nem észleltek klinikailag jelentős különbségeket a 10 mg macitentan és 20 mg tadalafil farmakokinetikai tulajdonságai között a Yuvanci tablettá (10 mg macitentan és 20 mg tadalafil) alkalmazása után, egészséges vizsgálati alanyoknál, magas zsírtartalmú és magas kalóriájú étkezést követően.

Macitentan

A macitentan maximális plazmakoncentrációja az alkalmazást követően megközelítőleg 9 órával később kerül eléérésre.

Tadalafil

A tadalafil szájon át történő alkalmazás után könnyen felszívódik, és az átlagos maximális, megfigyelt plazmakoncentráció (C_{max}) az adagolást követően megközelítőleg 2 órás medián időtartam alatt eléérésre kerül. Szájon át történő alkalmazás után a tadalafil abszolút biohasznosulása nem került meghatározásra.

Eloszlás

Macitentan

A macitentan és aktív metabolitja, az aprocitentan nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (> 99%), elsősorban az albuminhoz, és kisebb mértékben az alfa1-savas glikoproteinekhez. A macitentan és aktív metabolitja, az aprocitentan jól eloszlik a szövetekben, amint azt a macitentan esetén a megközelítőleg 50 l-es, és az aprocitentan esetén a 40 l-es látszólagos eloszlási térfogat (V_{ss}/F) mutatja.

Tadalafil

Az átlagos eloszlási térfogat körülbelül 77 l, ami azt mutatja, hogy a tadalafil eloszlik a szövetekben. Terápiás koncentrációk mellett a plazmában lévő tadalafil 94%-a kötődik a proteinekhez. A fehérjekötődést nem befolyásolja a károsodott veseműködés. Az alkalmazott dózis kevesebb mint 0,0005%-a jelent meg az egészséges vizsgálati alanyok ondófoladékában.

Biotranszformáció

Macitentan

A macitentannek négy, elsődleges metabolikus útvonala van. A szulfamid oxidatív depropilációja egy farmakológiailag aktív metabolitot, az aprocitentant eredményezi. Ez a reakció citokróm P450

rendszer (CYP) függő, elsősorban a CYP3A4-től (megközelítőleg 99%), a CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19 kisebb részvételével. Az aktív metabolit a humán plazmában kering, és hozzájárulhat a farmakológiai hatáshoz. Más metabolikus útvonalak farmakológiai aktivitás nélküli metabolitokat eredményeznek. Ezeknek az útvonalaknak az esetén túlnyomó részt a CYP2C9-nek jut szerep, a CYP2C8-, CYP2C19- és CYP3A4 csekély mértékű közreműködése mellett.

Tadalafil

A tadalafil elsősorban a CYP3A4 izoenzim által metabolizálódik. A fő keringő metabolit a metilkatekol-glükuronid. Ez a metabolit a PDE5 esetén legalább 13 000-szer kevésbé potens, mint a tadalafil. Ezért a megfigyelt metabolitkoncentrációk mellett nem várható, hogy klinikailag aktív legyen.

Elimináció

Macitentan

A macitentan és aktív metabolitjának plazmakoncentrációi lassan csökkennek, sorrendben megközelítőleg 16 órás és 48 órás látszólagos eliminációs felezési idő mellett. A macitentan kizárólag extenzív metabolizmust követően választódik ki. A fő kiválasztási útvonal a vizelet, ami a dózis körülbelül 50%-át teszi ki.

Tadalafil

Egészséges vizsgálati alanyoknál a tadalafil átlagos oralis clearance-e 3,4 l/óra, átlagos felezési ideje 24 óra.

A tadalafil elsősorban inaktív metabolitok formájában választódik ki, főként a széklettel (a dózis körülbelül 61%-a), és kisebb mértékben a vizeletben (a dózis körülbelül 36%-a).

Linearitás/nonlinearitás

Macitentan

A macitentan farmakokinetikája legfeljebb 30 mg dózisszintig dózisarányosan változik, ismételt adagolást követően.

Tadalafil

Egészséges vizsgálati alanyoknál a 2,5–20 mg-os dózistartományban a tadalafil-expozíció (AUC) a dózissal arányosan növekszik. A 20 mg és 40 mg közötti tartományban az expozíció arányosnál kisebb mértékű növekedését figyelték meg. A tadalafil napi egyszeri 20 mg-os és 40 mg-os adagolása alatt a dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációk 5 napon belül elérésre kerültek, és az expozíció megközelítőleg 1,5-szerese az egyszeri dózist követően mért értéknek.

Farmakokinetikai interakciós vizsgálatok

Klinikai dózisaik mellett a macitentan és tadalafilnak nincs ismert, a CYP450 izoenzimre vagy transzporterekre gyakorolt hatása.

Macitentan vagy tadalafil, mint gyógyszertranszporter-szubsztrátok

A macitentan a P-gp/MDR-1-nek nem szubsztrátja. A macitentan és aktív metabolitja az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak nem releváns szubsztrátjai, de passzív diffúzióval bejutnak a májba. A tadalafil szubsztrátja a P-gp-nek.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A Yuvanci farmakokinetikai tulajdonságait vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a macitentan expozíciója 1,3-szeresére, aktív metabolitjéé pedig 1,6-szeresére növekedett. Ezt a növekedést nem tartják relevánsnak a macitentan-monoterápia esetén.

Az egyadagos tadalafillal (5–20 mg) végzett klinikai farmakológiai vizsgálatokban a tadalafil-expozíció (AUC) megközelítőleg megduplázódott az enyhe (kreatinin-clearance 51–80 ml/perc) vagy közepesen súlyos (kreatinin-clearance 31–50 ml/perc) vesekárosodásban és a dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. A hemodializált betegeknél a C_{max} 41%-kal magasabb volt, mint amit az egészséges vizsgálati alanyoknál észleltek. A hemodialízis elhanyagolható mértékben felelős a tadalafil eliminációjáért.

A Yuvanci az emelkedett tadalafil-expozíció (AUC), a klinikai tapasztalat hiánya, valamint a clearance dialízissel történő befolyásolhatóságának hiánya miatt nem javasolt a dializált betegeknél vagy a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance <30 ml/perc) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A Yuvanci farmakokinetikai tulajdonságait májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Az enyhe, a közepesen súlyos és a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a macitentan-expozíció az előbbi sorrendnek megfelelően 21%-kal, 34%-kal és 6%-kal, illetve az aktív metabolit expozíciója 20%-kal, 25%-kal és 25%-kal csökkent. Ezt a csökkenést nem tartják relevánsnak a macitentan-monoterápia esetén.

A tadalafil-expozíció (AUC) az enyhe és a közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh A és B stádium) szenvedő betegeknél hasonló volt az egészséges vizsgálati alanyoknál észlelthez, amikor 10 mg-os dózist alkalmaztak. Korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre a tadalafil biztonságosságát illetően a súlyos májelégtelenségben (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok a tadalafil napi egyszeri adagolásáról a májkárosodásban szenvedő betegeknél.

PAH-ban szenvedő betegek

A PAH-ban szenvedő betegeknél a macitentan és aktív metabolitjának expozíciója megközelítőleg 1,2-szer, illetve 1,3-szer magasabb volt, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál.

A PAH-ban szenvedő betegeknél a tadalafil expozíciója megközelítőleg 1,3-szer magasabb volt, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál.

Ezeket a különbségeket nem tartják klinikailag jelentősnek.

Nem észleltek a macitentan és tadalafil farmakokinetikai tulajdonságaiban mutatózó, klinikailag jelentős hatásokat idős korban vagy a rassz vagy a nemi hovatartozás esetén.

Nem észleltek a tadalafil farmakokinetikai tulajdonságaiban mutatózó, klinikailag jelentős hatásokat a diabetesben szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai vizsgálatokat nem végeztek a Yuvanci-val. A nem klinikai toxikológiai adatok a macitentan és tadalafillal önállóan végzett vizsgálati eredményeken alapulnak.

Macitentán

Kutyáknál a koszorúerek intimájának megvastagodását figyelték meg, a humán expozíció 17-szerese mellett, 4–39 hetes kezelés után. A fajspecifikus szenzitivitás és a biztonságossági határok miatt ezt az eredményt emberek esetén nem tartják relevánsnak.

A macitentán a standard *in vitro* és *in vivo* vizsgálatsorozatokban nem volt genotoxikus. A humán expozíció legfeljebb 24-szeresét elérő expozíciók mellett, egyetlen adag után a macitentán *in vivo* nem volt fototoxikus.

A 2 éves időtartamú karcinogenitási vizsgálatok a humán expozíció 18-szorosánál patkányoknál, illetve a humán expozíció 116-szorosánál egereknél nem tártak fel karcinogenitási potenciált.

A krónikus toxicitási vizsgálatokban hím patkányoknál, illetve kutyáknál a 11,6-es, illetve az 5,8-es biztonságossági határoknál testicularis tubularis dilatációt észleltek. A tubularis dilatáció teljes egészében reverzibilis volt. Két éves kezelés után testicularis tubularis atrophíát észleltek patkányoknál, a humán expozíció 4-szerese mellett. Az élethosszig tartó karcinogenitási vizsgálatban patkányoknál, és az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban kutyáknál hypospermatogenesisist figyelték meg olyan expozíciók mellett, amelyek patkányoknál 9,7-es és kutyáknál 23-as biztonságossági határt jelentettek. A fertilitási biztonságossági határ hím patkányoknál 18, nőstény patkányoknál 44 volt.

A macitentán minden vizsgált dózisban teratogén volt nyulaknál és patkányoknál. Mindkét fajnál cardiovascularis és mandibulaív-fúziós rendellenességeket észleltek.

A macitentán alkalmazása nőstény patkányoknál, a vemhesség késői szakaszától a laktációig, a humán expozíció 5-szörösét elérő anyai expozíció mellett, a kölykök csökkent túlélését és az utódok reprodukciós képességének károsodását okozta, ami a késői intrauterin élet alatti, és a szoptatási időszak alatti, anyatej útján történő macitentán-expozíciónak tudható be.

Fiatal patkányoknál a születést követő 4. naptól a 114. napig történő kezelés csökkent testtömeg-növekedést okozott, ami a fejlődésre gyakorolt, másodlagos hatásokhoz vezetett (a herék késői leszállása, a hosszú csöves csontok hosszának reverzibilis csökkenése, megnyúlt oestrus ciklus). Fokozott pre- és poszt-implantációs veszteséget, a kölykök átlagos számának csökkenését, valamint csökkent here- és mellékhere-tömeget figyeltek meg a humán expozíció 7-szerese mellett. Testicularis tubularis atrophíát, a reprodukciós változókra és a hímivarsejtek morfológiájára gyakorolt hatásokat jegyezték fel a humán expozíció 3,8-szeresénél.

Tadalafil

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

hidroxipropilcellulóz
alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz (E463a)
laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát (E470b)
mikrokristályos cellulóz (E460i)
poliszorbát 80 (E433)

povidon (E1201)
karboximetil-keményítő-nátrium
nátrium-lauril-szulfát

Yuvanci 10 mg/20 mg filmbevonat

hipromellóz
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)
laktóz-monohidrát
talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg filmbevonat

hipromellóz
laktóz-monohidrát
talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Yuvanci 10 mg/20 mg filmtabletta

30 × 1 filmtabletta, alumínium, adagonként perforált buboréksomagolásban, integrált nedvességmegkötővel. A készítmény kontaktrétege egy polietilén réteg, nedvességmegkötő nélkül.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmtabletta

30 × 1 filmtabletta, alumínium, adagonként perforált buboréksomagolásban, integrált nedvességmegkötővel. A készítmény kontaktrétege egy polietilén réteg, nedvességmegkötő nélkül.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. szeptember 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Yuvanci forgalomba kerül, minden beteg, aki várhatóan alkalmazni fogja a Yuvanci-t, megkapja a következő képzési anyagot:

- Betegkártya.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuvanci 10 mg/20 mg filmtabletta
macitentán/tadalafil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg macitentánt és 20 mg tadalafile tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/24/1859/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuvanci 10 mg/20 mg filmtabletta
macitentan/tadalafil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag Int

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdoboz
macitentan/tadalafil

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg macitentan és 40 mg tadalafil tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz
30 × 1 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/24/1859/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Yuvanci 10 mg/40 mg filmtabletta
macitentan/tadalafil

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag Int

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

Betegkártya

1. oldal

2. oldal

Pulmonális artériás hipertónia kezelésére Ez a kártya fontos gyógyszerbiztonságossági információkat tartalmaz, amelyekkel tisztában kell lennie, amikor Yuvanci-kezelést kap. Mindig hordja magával ezt a kártyát, és mutassa meg minden orvosnak, akitől Ön orvosi ellátást kap. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil filmtabletta HU	Fontos, hogy azonnal mondja el a gyógyszert felíró kezelőorvosának, ha teherbe esik, illetve ha bármilyen mellékhatást tapasztal, ami előfordulhat a Yuvanci-kezelés alatt. A kezelést végző központ: A felíró orvos neve: A felíró orvos telefonszáma:
--	--

3. oldal

4. oldal

Terhesség A Yuvanci károsíthatja a magzat fejlődését. Ezért tilos Yuvanci-t szednie, ha Ön terhes, és szintén tilos teherbe esnie a Yuvanci szedése alatt. Sőt, ha Ön pulmonális artériás hipertóniában szenved, egy terhesség súlyosan ronthatja a betegsége tüneteit.	Fogamzásgátlás A Yuvanci szedése alatt megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Bármilyen kérdése van, feltétlenül beszélje meg kezelőorvosával. A Yuvanci elkezdése előtt, és a kezelés alatt minden hónapban terhességi tesztet kell végeznie, még akkor is, ha úgy gondolja, hogy nem terhes.
--	--

5. oldal

6. oldal

Mint az ebbe a csoportba tartozó egyéb gyógyszerek, a Yuvanci is hatással lehet a májára. Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni a Yuvanci-kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt, amivel ellenőrzi, hogy a mája megfelelően működik-e. Annak, hogy a mája nem működik megfelelően, a következő tünetei lehetnek: • hányinger, • hányás, • láz (magas testhőmérséklet), • hasi fájdalom, • sárgaság (a bőr vagy a szemek fehérjéjének besárgulása), • sötét színű vizelet, • bőrvizketés, • levertség vagy fáradtság (szokatlan fáradtság vagy kimerültség), • influenzaszerű tünetek (ízületi- és izomfájdalom, lázzal együtt).	Ha Ön ezeknek a tüneteknek bármelyikét észleli, azonnal szóljon kezelőorvosának! Ha bármilyen kérdése van a kezelésével kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.
---	---

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Yuvanci 10 mg/20 mg filmtabletta

Yuvanci 10 mg/40 mg filmtabletta

macitentan/tadalafil

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuvanci és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Yuvanci szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Yuvanci-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Yuvanci-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Yuvanci és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Yuvanci két hatóanyagot tartalmaz, macitentan és tadalafilt. A macitentan az endotelinreceptor-antagonistáknak (ERA-k) nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A tadalafil az 5-ös típusú foszfodiészteráz-inhibitoroknak (angol betűszóval: PDE5i) nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Yuvanci-t felnőtteknél az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szerinti II. stádiumú vagy III. stádiumú pulmonális artériás hipertónia (PAH) hosszan tartó kezelésére alkalmazzák. Ez a készítmény a macitentan és a tadalafil két különálló tablettá formájában történő bevételének helyettesítésére szolgál.

A PAH a vért a szívből a tüdőbe szállító verőerek (pulmonális artériák) magas vérnyomását jelenti. A PAH-betegségben szenvedő embereknél ezek a verőerek beszűkülnek, ezért a szívnek fokozott munkát kell végeznie, hogy a vért keresztül tudja pumpálni rajtuk. Emiatt az emberek fáradtnak érzik magukat, szédülnek és légszomjuk van. A stádium a betegség súlyosságára utal: a II. stádiumú PAH-betegségben szenvedő betegeknél enyhén korlátozódik a fizikai aktivitás, míg a III. stádiumú betegségben szenvedőknél jelentősen korlátozott a fizikai aktivitás.

A Yuvanci kitágítja a tüdő artériáit, így a szív könnyebben tudja keresztül pumpálni rajtuk a vért. Ez csökkenti a vérnyomást, enyhíti a tüneteket és a fizikai aktivitásra való képesség javulását eredményezi, valamint javítja a betegség lefolyását.

2. Tudnivalók a Yuvanci szedése előtt

Ne szedje a Yuvanci-t, ha:

- allergiás a macitentanra, a tadalafilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- az elmúlt 90 napban szívrohamra volt.

- Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, mert nem alkalmaz megbízható fogamzásgátlást. Lásd 2. pont, „Terhesség és szoptatás”.
- Ön szoptat. Lásd 2. pont, „Terhesség és szoptatás”.
- Önnél súlyos májbetegsége van, vagy nagyon magas a vérben a májenzimek szintje. Beszéljen kezelőorvosával, aki el fogja dönteni, hogy ez a gyógyszer megfelelő-e az Ön számára.
- nagyon alacsony a vérnyomása 90/50 Hgmm).
- nitrátokat vagy riociguátot szed. Lásd 2. pont, „Egyéb gyógyszerek és a Yuvanci”.
- ha valaha volt nem arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátiája (a „szem sztrókjának” is nevezett betegség, angol betűszóval: NAION), ami egy, a szem vérkeringésének csökkenése miatt kialakuló látásvesztés.

Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, kérjük, **mondja el kezelőorvosának.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Önnek laboratóriumi vizsgálatokra lesz szüksége a Yuvanci alkalmazása előtt és a kezelés alatt, ahogy azt kezelőorvosa elrendeli:

Ha Ön fogamzóképes nő, akkor kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy a Yuvanci szedésének elkezdése előtt végezzen terhességi tesztet, majd a kezelés alatt is, rendszeresen (havonta egyszer). Lásd 2. pont, „Terhesség és szoptatás”.

Kezelőorvosa vért fog venni, hogy megvizsgálják, hogy:

- megfelelő-e a májműködése,
- Ön vérszegény-e (alacsony-e a vörösvértesteknek a száma).

A Yuvanci megemelheti a májenzimek (fehérjék) szintjét, ami annak a jele lehet, hogy a májműködése nem megfelelő. Egyéb tünetek is utalhatnak arra, hogy a mája nem működik megfelelően, és ezek a következők:

- hányinger,
- hányás,
- láz,
- gyomorfájdalom (hasi fájdalom),
- bőrnek vagy a szeme fehérjéjének besárgulása (sárgaság),
- sötét színű vizelet,
- bőrviszketés,
- szokatlan fáradtság vagy kimerültség (levertség vagy fáradtság),
- influenzaszerű tünetek (ízületi- és izomfájdalom, lázzal).

Ha a Yuvanci-kezelés alatt ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, **azonnal szóljon kezelőorvosának.**

A Yuvanci vérszegénységet (vörösvértestszám-csökkenést) okozhat. Ha Önnél az alábbiak bármelyike kialakul, amelyek a vérszegénység tünetei lehetnek, **mondja el kezelőorvosának:**

- szédülés,
- fáradtság,
- általános rossz közérzet,
- gyengeség,
- magas szívverésszám,
- szívdobogásérzés (erőteljes szívverés, ami lehet gyors vagy szabálytalan),
- sápadtság.

A tabletta szedése előtt mondja el kezelőorvosának, ha Önnél:

- a pulmonális hipertónián kívül bármilyen szív- és érrendszeri betegsége van, köztük:
 - aortabillentyű-betegség és mitrálisbillentyű-betegség (a szívbillentyűk betegségei, amelyek befolyásolják a véráramlást),

- szívburok-zsugorodás (egy olyan betegség, ahol a szív körüli burok, a perikardium szorossá válik, befolyásolva a szívnek azt a képességét, hogy rendesen működjön),
- restriktív vagy pangásos kardiomiopátia (egy olyan betegség, ahol a szívizom merevvé vagy gyengévé válik, ami gátolja, hogy hatékonyan pumpálja a vért),
- a balkamra működésének zavara (egy olyan betegség, ahol a szív balkamrája nem tudja hatékonyan pumpálni a vért a szervezet többi részébe),
- szívritmuszavarok,
- koszorúér-betegség (olyan szívbetegség, amit a szívizomzatot ellátó erek szűkülete vagy elzáródása okoz),
- nem beállított hipertónia (olyan magas vérnyomás, ami nincs megfelelően kezelve),
- vérnyomásproblémák, mint például a vérnyomás felálláskor kialakuló, jelentős csökkenése, vagy amikor a vérnyomás folyamatosan alacsonyabb a normálisnál.
- bármilyen öröklött betegség, ami a retina (a szemfenéken lévő, fényérzékeny hártya, ideghártya) károsodását okozza.
- egy súlyos májbetegség,
- egy súlyos vesebetegség.

Ha vesebetegsége van, a Yuvanci alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Előfordulhat, hogy a Yuvanci-kezelés alatt Önnél magasabb az alacsony vérnyomás és a vérszegénység kialakulásának a kockázata.

A pulmonális veno-okkluzív betegségben (a tüdő vénáinak elzáródása) szenvedő betegeknél a PAH kezelésére szolgáló gyógyszerek alkalmazása, köztük a Yuvanci is, tüdőödémához (a tüdőben történő folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet. **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha Önnél a Yuvanci alkalmazásakor a tüdőödéma tünetei jelentkeznek, mint például:

- hirtelen kialakuló, jelentősen fokozódó légszomj,
- köhögés,
- erőlködés utáni fáradtság,
- vízszintes fekvéskor kialakuló nehézlégzés.

A Yuvanci szedése előtt **mondja el kezelőorvosának**, ha bármilyen deformáció van a hímvesszőjén, mint például:

- anguláció, ami egy olyan állapot, amikor a hímvessző elgörbül, vélhetően a barlangos test kötőszövetes átalakulása (bizonyos szövetek hegesedése a péniszben) következtében.
- Peyronie-betegség, ami egy olyan állapot felnőtt férfiaknál, amikor egy kemény „plakk” vagy hegyszövet érezhető, ami a hímvesszőjük elgörbülésével jár.
- vagy egy olyan betegség, mint például a vörösvértestek rendellenessége (sarlósejtes vérszegénység), a csontvelő rákos daganata (mielóma multiplex) vagy a vesejtek rákos daganata (leukémia), ami priapizmusra hajlamosíthatja Önt (ami egy tartós, fájdalmas merevedés, ami szexuális ingerlés nélkül is kialakulhat).

Ha a Yuvanci-kezelés alatt 4 órán át vagy tovább tartó merevedést észlel, **azonnal forduljon orvoshoz!**

Látászavar és hirtelen kialakuló látásvesztés fordult elő a tadalafil és a PDE5-gátlók alkalmazása közben. Ha hirtelen kialakuló látásromlást vagy látásvesztést észlel, vagy ha a látása torzul vagy tompul a kezelés alatt, hagyja abba a Yuvanci szedését, **és azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Halláscsökkenést vagy hirtelen kialakuló hallásvesztést észleltek néhány tadalafilt szedő betegnél. Noha nem ismert, hogy ez az esemény közvetlenül összefügg-e a tadalafillal, ha Ön halláscsökkenést vagy hirtelen kialakuló hallásvesztést észlel, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek, mivel a Yuvanci-t nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Yuvanci

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje a Yuvanci-t, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- riociguát (a PAH és a krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- nitrátok, mint például a nitroglicerín, izoszorbid és amil-nitrát (mellkasi fájdalomra).

Kérjük, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi, köztük:

Azok a gyógyszerek, amelyek a Yuvanci vérben lévő mennyiségének csökkentésével csökkenthetik a Yuvanci hatásosságát, a következők:

- közönséges orbáncfű (egy gyógynövénykészítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak),
- fenitoin vagy karbamazepin (az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- rifampicin (egy, a fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikum).

Azok a gyógyszerek, amelyek növelhetik a Yuvanci mellékhatásainak a kockázatát, a következők:

- klaritromicin, telitromicin, ciprofloxacín, eritromicin (fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok),
- ritonavir, szakvinavir (HIV-fertőzés kezelésére alkalmazzák),
- doxazozin (magas vérnyomás vagy prosztataproblémák kezelésére alkalmazzák),
- nefazodon (a depresszió kezelésére alkalmazzák),
- ketokonazol (kivéve, amikor samponban alkalmazzák), flukonazol, itraconazol, mikonazol, vorikonazol (a gombás fertőzések ellen alkalmazott gyógyszerek),
- amiodaron (a szívverés szabályozására),
- ciklosporin (transzplantáció után a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák), diltiazem, verapamil (a magas vérnyomás vagy specifikus szívbetegségek kezelésére),
- prosztaciklinhez hasonló gyógyszerek, mint például az epoprosztenol és az iloproszt (a PAH, a tüdőhegyesedés és az elzáródott verőerek kezelésére alkalmazzák).

Az étel és az alkohol hatása a Yuvanci-ra

Ha táplálékkiegészítőként piperint szed, az megváltoztathatja, hogyan reagál a szervezete bizonyos gyógyszerekre, köztük a Yuvanci-ra. Ebben az esetben kérjük, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az alkoholfogyasztás átmenetileg csökkentheti a vérnyomást. Ha Ön Yuvanci-t vett be, vagy azt tervezi, hogy Yuvanci-t vesz be, kerülje a túlzott ivást (több mint 5 egység alkohol), mivel ez növelheti a felálláskor jelentkező szédülés kockázatát.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Yuvanci-t tilos terhesség alatt szedni, mivel károsíthatja a magzatot. Lásd 2. pont, „Ne szedje a Yuvanci-t, ha”.

- Ha előfordulhat, hogy teherbe esik, alkalmazzon megbízható fogamzásgátlót, amíg a Yuvanci-t szedi. Beszéljen kezelőorvosával a fogamzásgátlásról.
- Ne szedje a Yuvanci-t, ha Ön terhes vagy azt tervezi, hogy teherbe esik,

- Ha a Yuvanci szedése alatt vagy röviddel a Yuvanci abbahagyása után (legfeljebb 1 hónappal) teherbe esik, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy a Yuvanci szedésének elkezdése előtt, és a Yuvanci szedése alatt rendszeresen (havonta egyszer) végezzen terhességi tesztet, míg a Yuvancit szedi.

Nem ismert, hogy a Yuvanci átjut-e az anyatejbe. Ne szoptasson a Yuvanci szedése alatt. Beszéljen kezelőorvosával, ha szoptatást tervez. Lásd 2. pont, „Ne szedje a Yuvanci-t, ha”.

Termékenység

A Yuvanci csökkent hímivarsejtszámot okozhat a férfiaknál. Beszéljen kezelőorvosával, ha terhességet tervez.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Yuvanci olyan mellékhatásokat okozhat, mint például a fejfájás és az alacsony vérnyomás (a 4. pontban felsorolva), és a pulmonális artériás hipertónia tünetei is csökkenthetik a gépjárművezetéshez szükséges képességeit. Körültekintően ellenőrizze, hogyan reagál a Yuvanci-ra, mielőtt gépjárművet vezetne vagy bármilyen gépet kezelne.

A Yuvanci laktóz-monohidrátot és nátriumot tartalmaz

- A Yuvanci laktóz-monohidrátot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Yuvanci-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben bizonytalan az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Yuvanci javasolt dózisa egy darab 10 mg/40 mg-os tablettát, naponta egyszer. Bizonyos helyzetekben kezelőorvosa dönthet úgy, hogy egy kisebb adaggal, naponta egyszer egy 10 mg/20 mg-os adaggal kezdjen. Ez lehetővé teszi, hogy a szervezete alkalmazkodjon az új gyógyszerhez. Ha ezt jól tűri, akkor a kezelőorvosa meg fogja emelni az adagját naponta egyszer egy 10 mg/40 mg-os tablettára.

Egészen nyelje le a tablettát, egy pohár vízzel. Ne rágja össze, és ne törje össze a tablettát. A Yuvanci-t beveheti étellel együtt vagy anélkül is. A legjobb minden nap ugyanabban az időben bevenni a tablettát.

Ha az előírtnál több Yuvanci-t vett be

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. A 4. pontban leírt mellékhatások bármelyikét tapasztalhatja.

Ha elfelejtette bevenni a Yuvanci-t

Ha elfelejtette bevenni a Yuvanci-t, vegyen be egy adagot, amint eszébe jut, majd a szokásos időben folytassa a tabletták szedését. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettát pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Yuvanci szedését

A Yuvanci egy olyan kezelés, ami ahhoz szükséges, hogy ellenőrzés alatt tartsa az Ön pulmonális artériás hipertóniáját. Ne hagyja abba a Yuvanci szedését a kezelőorvosa jóváhagyása nélkül.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alább felsorolt mellékhatásokat a Yuvanci alkalmazása során figyelték meg, vagy korábban a Yuvanci hatóanyagaival (macitentan vagy tadalafil) kapcsolatban jelentették, és így előfordulhatnak a Yuvanci alkalmazásakor is.

Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget:

- súlyos allergiás reakciók (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
 - A tünetek közé tartozik a szemek körüli duzzanat, az arcduzzanat, az ajakduzzanat, a nyelvduzzanat vagy garatduzzanat, ami életveszélyes lehet, ha a torokban lévő duzzanat elzárja a légutakat. Ha Ön a Yuvanci-kezelés alatt ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal forduljon orvoshoz!
- mellkasi fájdalom (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
 - Ha Ön a Yuvanci-kezelés alatt mellkasi fájdalmat észlel, azonnal forduljon orvoshoz! Ne szedjen nitrát készítményeket a tünetei kezelésére!
- priapizmus, egy tartós és valószínűleg fájdalmas merevedés, ami szexuális ingerlés nélkül is kialakulhat (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet).
 - Ha Ön a Yuvanci-kezelés alatt 4 óránál tovább tartó merevedést észlel, azonnal forduljon orvoshoz!
- hirtelen kialakuló látásvesztés vagy torzult, tompult, homályos látás a látótér közepén, vagy hirtelen kialakuló látásromlás. (Nem ismert, milyen gyakran érinthetik ezek a mellékhatások a betegeket).
 - Ha Ön a Yuvanci-kezelés alatt ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, azonnal forduljon orvoshoz!

A további mellékhatások közé tartozik

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- ödéma/folyadékfelhalmozódás (duzzanat), különösen a bokákon és a lábakon,
- fejfájás,
- vérszegénység (a vörösvértestek alacsony száma) vagy csökkent hemoglobinszint (a vörösvértestekben lévő fehérje, ami az oxigént szállítja a szervezetben),
- hányinger,
- emésztési zavar,
- hasi fájdalom,
- hasi diszkomfortérzés,
- a torok és az orrüreg gyulladása,
- hörghurut (a légutak gyulladása),
- izomfájdalom,
- hátfájdalom,
- a lábak és a karok fájdalma,
- kipirulás (bőrpír).

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hányás,
- gasztrözofágális reflux betegség (savas reflux),
- ájulás,
- migrén,
- influenza,
- húgyúti fertőzés (a szervezet vizeletgyűjtő és vizelettovábbító rendszerének fertőzése),

- légúti fertőzés (a légzőrendszer fertőzése, mellkasi fertőzés, orrmelléküreg-fertőzés vagy torokfertőzés, megfázás),
- torokgyulladás,
- orrvérzés,
- szívdobogásérzés (erőteljes szívverés, ami lehet gyors vagy szabálytalan),
- tachikardia (gyors szívverés),
- a májenzimek emelkedett szintje, amit a vérvizsgálat mutat ki,
- csökkent fehérvérsejtszám (leukopénia),
- csökkent vérlemezkesszám (trombocitopénia); a vérlemezkék segítik a véralvadást,
- alacsony vérnyomás,
- homályos látás,
- méhből eredő erős vérzés,
- bőrkiütés,
- túlérzékenység (allergiás reakciók), beleértve a viszketést is.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- görcsroham,
- átmeneti jellegű emlékezetkiesés,
- hirtelen szívhalál (amikor a szív váratlanul megáll, ami eszméletvesztéshez és halálhoz vezet),
- csalánkiütés,
- fokozott verejtékezés,
- a hímvessző vérzése,
- vér az ondófolyadékban és/vagy a vizeletben,
- fülcsengés,
- vérvizelés.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- agyi érkatasztrófa (sztrók),
- szívroham,
- instabil angina pectorisz (mellkasi fájdalom),
- kamrai szívritmuszavar (ami a szív alsó üregeiből, a kamrákból ered),
- Stevens–Johnson-szindróma (súlyos bőrkiütés, hólyagokkal és a bőr hámlásával, különösen a száj, az orr, a szemek és a nemiszervek körül),
- exfoliatív dermatitisz (a bőr lehámlása),
- érelzáródás a retinában (vérrög a szem ereiben, ami homályos látást vagy vakságot okozhat),
- látótérkiesés,
- hirtelen kialakuló halláscsökkenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

5. Hogyan kell a Yuvanci-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A kartondobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne használja a Yuvanci-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Yuvanci?

A készítmény hatóanyagai a macitentan és a tadalafil.

10 mg macitentan és 20 mg tadalafilt tartalmaz 10 mg/20 mg-os filmtablettánként.

10 mg macitentan és 40 mg tadalafilt tartalmaz 10 mg/40 mg-os filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

Tabletta mag

hidroxipropilcellulóz

alacsony szubsztitúciós fokú hidroxipropilcellulóz (E463a)

laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, A Yuvanci laktózt tartalmaz)

magnézium-sztearát (E470b)

mikrokristályos cellulóz (E460i)

poliszorbát 80 (E433)

povidon (E1201)

karboximetil-keményítő-nátrium (lásd 2. pont, A Yuvanci nátriumot tartalmaz)

nátrium-lauril-szulfát

Filmbevonat

hipromellóz

laktóz-monohidrát

titán-dioxid (E171)

triacetin (E1518)

talkum (E553b)

A Yuvanci 10 mg/20 mg filmtabletta tartalmaz még vörös vas-oxidot (E172) és sárga vas-oxidot (E172).

Milyen a Yuvanci külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Yuvanci 10 mg/20 mg filmtabletta rózsaszín, hosszúkás, a tabletták egyik oldalán „MT”, a másik oldalán „1020” mélynyomású jelzéssel ellátva. A Yuvanci 10 mg/20 mg 30 × 1 filmtablettát tartalmazó, integrált nedvességmegkötőt tartalmazó alumínium, adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A Yuvanci 10 mg/40 mg filmtabletta fehér vagy majdnem fehér, hosszúkás, a tabletták egyik oldalán „MT”, a másik oldalán „1040” mélynyomású jelzéssel ellátva. A Yuvanci 10 mg/40 mg 30 × 1 filmtablettát tartalmazó, integrált nedvességmegkötőt tartalmazó alumínium, adagonként perforált buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

Gyártó:

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.