

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yuvanci 10 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės

Yuvanci 10 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Yuvanci 10 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano (*macitentanum*) ir 20 mg tadalafile (tadalafilio).

Yuvanci 10 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano (*macitentanum*) ir 40 mg tadalafile (tadalafilio).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 10 mg/20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra apytiksliai 147 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Kiekvienoje 10 mg/40 mg plėvele dengtoje tabletėje yra apytiksliai 253 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Yuvanci 10 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės

Rožinės, pailgos, 13 mm × 6 mm plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „1020“, o kitoje - „MT“.

Yuvanci 10 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės

Baltos ar beveik baltos, pailgos, 15 mm × 7 mm plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „1040“, o kitoje - „MT“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Yuvanci skirtas pakeičiamajam ilgalaikiam suaugusių pacientų II ir III PSO funkcinės klasės plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui, kai jau gydoma macitentano ir tadalafile deriniu juos vartojant kaip atskiras tabletes.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali skirti ir stebėti tik PAH gydymo patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

Rekomenduojama Yuvanci dozė yra viena per burną vartojama 10 mg/40 mg tabletė kartą per parą.

- Pacientams, kurie šiuo metu vartoja atskiras 10 mg macitentano ir 40 mg tadafafilio tabletes, reikia vartoti 10 mg/40 mg Yuvanci tabletę.
- Pacientams, kurie šiuo metu vartoja atskiras 10 mg macitentano ir 20 mg tadafafilio tabletes, reikia vartoti 10 mg/20 mg Yuvanci tabletę. Dozę galima didinti iki 10 mg/40 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į toleravimą.

Yuvanci reikia kasdien vartoti maždaug tuo pačiu metu.

Praleista dozė

Jei pacientas praleidžia Yuvanci dozę, ją turi suvartoti kaip galima greičiau ir kitą dozę vartoti įprastu metu. Pacientui negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Yuvanci nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atliekama dializė arba yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min). Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Yuvanci draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas su ciroze ar be jos (C klasė pagal *Child-Pugh*) arba jeigu yra kliniškai reikšmingai padidėjęs kepenų aminotransferazių aktyvumas, daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą ($> 3 \times \text{VNR}$) (žr. 4.3 skyrių). Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo (A ar B klasės pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Yuvanci saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų nėra ištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Plėvele dengtų tablečių negalima laužyti ir jas reikia nuryti nesmulkintas, užgeriant vandeniu, vartojant su maistu arba be jo. Laužymo ar smulkinimo poveikis netirtas.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas bet kuriai veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Ūminis miokardo infarktas per praėjusias 90 parų.
- Nėštumas (žr. 4.4 ir 4.6 skyrių).
- Vaisingos moterys, nenaudojančios veiksmingo kontracepcijos metodo (žr. 4.4 ir 4.6 skyrių).
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas su ciroze ar be jos (C klasė pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

- Pradinis kepenų aminotransferazių (aspartataminotransferazės [AST] ir [arba] alaninaminotransferazės [ALT]) aktyvumas daugiau nei 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą ($> 3 \times \text{VNR}$) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
- Sunki hipotenzija ($< 90/50 \text{ mm Hg}$).
- Vartojimas kartu su nitratais ar guanilatciklazės stimulatoriais (tokiais kaip riociguatas, žr. 4.5 skyrių).
- Pacientai, kuriems buvo ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (angl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų funkcija

Su PAH ir endotelino receptorių antagonistais (ERA) yra susijęs kepenų aminotransferazių (AST ir ALT) aktyvumo padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). Yuvanci draudžiama skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas su ciroze ar be jos (C klasės pagal *Child-Pugh*) arba kuriems kepenų aminotransferazių aktyvumas yra daugiau nei 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą ($> 3 \times \text{VNR}$). Prieš skiriant Yuvanci, reikia atlikti kepenų fermentų tyrimus (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Pacientai turi būti stebimi dėl kepenų pažeidimo požymių, ir yra rekomenduojama tirti ALT ir AST aktyvumą serume kartą per mėnesį. Atsiradus užsitęsusiam, nepaaiškinamam, kliniškai reikšmingam aminotransferazių aktyvumo padidėjimui arba jei kartu padidėja ir bilirubino kiekis ($> 2 \times \text{VNR}$) ar pasireiškia klinikiniai kepenų pažeidimo požymiai (pvz., gelta), gydymą Yuvanci būtina nutraukti.

Gydymo Yuvanci atnaujinimo galimybę galima apsvarstyti klinikinių kepenų pažeidimo požymių nepatyrusiems pacientams, kurių kepenų fermentų aktyvumas grįžo į normos ribas. Rekomenduojama pasikonsultuoti su hepatologu.

Vartojimas vaisingoms moterims

Yuvanci vaisingoms moterims galima skirti tik nustačius, kad moteris nėra nėščia, pasitarus dėl vartojamų kontraceptinių priemonių ir naudojant veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius). Moterims negalima pastoti 1 mėnesį po gydymo Yuvanci nutraukimo. Vartojant Yuvanci, kas mėnesį rekomenduojama atlikti nėštumo tyrimą, kad nėštumą būtų galima nustatyti ankstyvoje stadijoje.

Hemoglobino koncentracija

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas yra susijęs su endotelino receptorių antagonistais (ERA), įskaitant macitentaną (žr. 4.8 skyrių). Placebu kontroliuojamuose tyrimuose su macitentano vartojimu susiję hemoglobino koncentracijos sumažėjimai neprogresavo, stabilizavosi po pirmųjų 4-12 gydymo savaitžių ir išliko stabilūs ilgalaikio gydymo metu. Vartojant macitentaną ir kitų ERA pasitaikė anemijos atvejų, kai reikėjo perpilti kraują. Gydymo Yuvanci nerekomenduojama pradėti sunkia anemijos forma sergantiems pacientams. Prieš skiriant gydymą Yuvanci rekomenduojama patikrinti hemoglobino koncentracijas, o gydymo metu, jei kliniškai reikalinga, tyrimus kartoti.

Plaučių venų okliuzinė liga

Pacientams, sergantiems plaučių venų okliuzine liga, gydant vazodilatatoriais (dažniausiai prostaciklinais) buvo pranešta apie plaučių edemos atvejus. Dėl tos priežasties, pasireiškus plaučių edemos požymiams kai Yuvanci yra skiriamas PAH sergantiems pacientams, reikia atsižvelgti į plaučių venų okliuzinės ligos galimybę. Kadangi klinikinių duomenų apie Yuvanci vartojimą plaučių venų okliuzine liga sergantiems pacientams nėra, Yuvanci skirti tokiems pacientams nerekomenduojama.

Regėjimas

Buvo pranešta apie su tadafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu susijusius regos sutrikimus, įskaitant centrinę serozinę chorioretinopatiją (CSCR), ir *NAION* atvejus. Nutraukus tadafilio vartojimą, daugumoje atvejų CSCR išnyko savaime. Vertinant *NAION*, stebėjimo tyrimų duomenų analizė rodo didesnę ūminės *NAION* riziką po tadafilio arba kitokio FDE5 inhibitoriaus vartojantiems vyrams, kuriems yra erekcijos funkcijos sutrikimas. Visiems Yuvanci vartojantiems pacientams reikia patarti, kad, staiga sutrikus regėjimui, sumažėjus regos aštrumui ir (arba) atsiradus matomo vaizdo iškraipymų, nutrauktų Yuvanci vartojimą ir nedelsiant kreiptųsi į gydytoją (žr. 4.3 skyrių). Vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems diagnozuota įgimta degeneracinė tinklainės liga, įskaitant pigmentinę retinitą, nes tokie pacientai nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus.

Susilpnėjusi klausa arba staigus klausos netekimas

Buvo gauta pranešimų apie staigų klausos netekimą pavartojus tadafilio. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., amžius, cukrinis diabetas, hipertenzija, ankstesnis klausos netekimas anamnezėje ir susijusios jungiamojo audinio ligos), pacientus būtina įspėti, kad, staiga susilpnėjus klausai ar netekus klausos, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Priapizmas ir anatominė varpos deformacija

Gauta pranešimų, kad FDE5 inhibitoriais gydytiems vyrams pasireiškė priapizmas. Pacientus būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu erekcija trunka 4 valandas arba ilgiau, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Jei priapizmas nepradedamas gydyti nedelsiant, gali atsirasti varpos audinio pažeida ir visam laikui išnykti lytinis pajėgumas. Yuvanci reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra anatominė varpos deformacija (pvz., anguliacija, kaverninė fibrozė ar Peironi [*Peyronie*] liga) bei pacientams, kuriems yra būklės, galinčios skatinti priapizmo pasireiškimą (pvz., pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, dauginė mieloma arba leukozė).

Sutrikusi inkstų funkcija

Yuvanci vartojimo pacientams, kuriems yra atliekama dializė, patirties nėra, todėl Yuvanci šioje populiacijoje vartoti nerekomenduojama. Yuvanci nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gydymo macitentanu metu gali būti didesnė rizika pasireikšti hipotenzijai ir anemijai. Dėl to, gydymo Yuvanci metu reikia stebėti kraujospūdį ir hemoglobino koncentraciją.

Sąveikos

Reikia vengti skirti Yuvanci pacientams, kurie nuolat vartoja stiprių CYP3A4 induktorių, ir nerekomenduojama pacientams, kurie kartu vartoja stiprių CYP3A4 inhibitorių. Yuvanci skirti kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriumi reikia atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių būklės

Yuvanci nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra bet kuri iš toliau išvardytų širdies ir kraujagyslių būklių, kadangi nėra su jomis susijusių klinikinių duomenų:

- kliniškai reikšminga aortos ir dviburio vožtuvo liga;
- perikardo konstrikcija (suveržimas);
- restrikcinė arba kongestinė kardiomiopatija;
- reikšmingas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas;
- gyvybei pavojingos aritmijos;
- simptominė vainikinių arterijų liga;
- nereguluota hipertenzija.

Tadafilis pasižymi sisteminiu vazodilataciniu poveikiu, dėl kurio gali pasireikšti trumpalaikiai kraujospūdžio sumažėjimai. Gydytojas turi numatyti, kad dėl tokio vazodilatacinio poveikio gali

pasireikšti nepageidaujamas poveikis pacientams, kuriems yra tam tikrų gretutinių būklių, pavyzdžiui, sunki kraujo išvaromojo trakto iš kairiojo skilvelio obstrukcija, skysčių netekimas, autonominė hipotenzija, arba pacientams, kuriems hipotenzija pasireiškia poilsio metu.

Pacientams, kurie vartoja alfa₁ adrenoreceptorių blokatorių, kartu pavartojus tadafilio, kai kuriems iš jų gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Todėl nerekomenduojama Yuvanci vartoti kartu su doksazosinu.

Dvigubai koduotoje A DUE tyrimo dalyje pradėjus gydymą Yuvanci 65-erių metų ir vyresniems pacientams, prieš tai negydytiems PAH skirtais vaistiniais preparatais, per pirmąjį mėnesį buvo pranešta apie širdies nepakankamumo reiškinius (n=4). Dviem atvejais iš keturių reiškiniai pranyko gydymo metu, tuo tarpu kitais dviem atvejais gydymas buvo nutrauktas dėl kitų nepageidaujamų reiškinių [naujai nustatytos plaučių venų okliuzinės ligos (sąlyga pašalinimui iš tyrimo pagal protokolą) ir anemijos].

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Yuvanci sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės sąveikos

Kitų vaistinių preparatų poveikis Yuvanci

Stiprūs CYP3A4 induktoriai

Stiprūs CYP3A4 induktoriai, įskaitant rifampiciną, jonažolių žolės preparatus, karbamazepiną ir fenitoiną, gali sumažinti Yuvanci veiksmingumą. Reikia vengti jų vartoti kartu su Yuvanci.

Kartą per parą skiriant 600 mg rifampicino, macitentano ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai sumažėjo 79 %, tačiau veikliojo metabolito ekspozicija nepasikeitė.

Rifampicinas (600 mg per parą) sumažino tadafilio *AUC* 88 %, o *C_{max}* – 46 %, palyginti su *AUC* ir *C_{max}* rodmenimis, vartojant vien tadafilį (10 mg).

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai

Yuvanci skirti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais, tokiais kaip itrakonazolas, ketokonazolas, vorikonazolas, klaritromicinas, telitromicinas, nefazodonas, ritonaviras ir sakvinaviras, nerekomenduojama.

Ketokonazolas (400 mg kartą per parą) padidino macitentano ekspoziciją apytiksliai 2 kartus. Aktyviojo macitentano metabolito ekspozicija sumažėjo 26 %.

Ketokonazolas (200 mg kartą per parą) padidino vienkartinės tadafilio (10 mg) dozės ekspoziciją (*AUC*) 2 kartus, o *C_{max}* – 15 %, palyginti su *AUC* ir *C_{max}* rodmenimis vartojant vieną tadafilį.

Ketokonazolas (400 mg per parą) padidino vienkartinės tadafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (*AUC*) 4 kartus, o *C_{max}* – 22 %.

Ritonaviras (200 mg du kartus per parą), kuris yra CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 inhibitorius, vienkartinės tadafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (*AUC*) padidino 2 kartus ir neveikė *C_{max}*.

Ritonaviras (500 mg arba 600 mg du kartus per parą) vienkartinės tadafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (*AUC*) padidino 32 %, o C_{max} sumažino 30 %.

Vidutinio stiprumo dvigubo poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriai

Reikia atsargiai skirti Yuvanci kartu su vidutinio stiprumo dvigubo poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriais (pvz., flukonazolu ir amjodaronu).

Kartą per parą vartojant 400 mg flukonazolo, vidutinio stiprumo dvigubo poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriais, macitentano ekspozicija, remiantis fiziologija pagrįstu farmakokinetikos (angl. *physiologically based pharmacokinetic, PBPK*) modeliavimu, gali padidėti maždaug 3,8 karto. Vis dėlto, kliniškai reikšmingo macitentano aktyvaus metabolito ekspozicijos pokyčio nebuvo. Reikia atsižvelgti į tokio modeliavimo neapibrėžtumus.

Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių vartojimas kartu su vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitoriais

Reikia atsargiai skirti Yuvanci kartu ir su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ciprofloksacinu, ciklosporinu, diltiazemu, eritromicinu, verapamilu), ir su vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitoriais (pvz., mikonazolu, piperinu).

Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais

In vivo tyrimų metu du kartus per parą vartojant 100 mg ciklosporino A (kombinuoto CYP3A4 ir OATP inhibitoriaus), macitentano ir jo veikliojo metabolito ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai kliniškai reikšmingai nepasikeitė.

Yuvanci poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Per burną vartojamos kontraceptinės tabletės

In vivo tyrimų metu macitentanas, vartojamas po 10 mg vieną kartą per parą, neturėjo įtakos per burną vartojamo kontraceptiko (1 mg noretisterono ir 35 µg etinilestradiolio) farmakokinetikai. Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, tadafilis (40 mg vieną kartą per parą) padidino etinilestradiolio ekspoziciją (*AUC*) 26 %, o C_{max} – 70 %, palyginti su kartu su placebo vartojamais geriamaisiais kontraceptikais. Statistiškai reikšmingo tadafilio poveikio levonorgestreliui nebuvo, kas rodo, kad poveikis etinilestradioliui pasireiškia dėl to, kad tadafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Šio reiškinio klinikinė reikšmė neaiški, tačiau Yuvanci vartojančioms pacientėms privaloma naudoti patikimą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių).

Terbutalinas

Panašaus *AUC* ir C_{max} padidėjimo, kuris stebimas vartojant etinilestradiolį, galima tikėtis ir per burną vartojant terbutaliną, greičiausiai dėl to, kad tadafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Šio reiškinio klinikinė reikšmė neaiški.

CYP1A2 substratai (pvz., teofilinas)

10 mg tadafilio dozę vartojant kartu su teofilinu (neselektyviu fosfodiesterazės inhibitoriumi), farmakokinetinė sąveika nepasireiškė. Vienintelis farmakodinaminis poveikis pasireiškė tik nežymiu širdies susitraukimų padažnėjimu (3,5 karto per min.[k/min.]).

CYP2C9 substratai (pvz., R-varfarinas)

Per parą skyrus 10 mg macitentano kartotines dozes nepastebėta jokio poveikio S-varfarino (CYP2C9 substrato) ar R-varfarino (CYP3A4 substrato) ekspozicijai, pavartojus varfarino vienkartinę 25 mg dozę. Macitentanas neturėjo įtakos varfarino farmakodinaminiam poveikiui tarptautiniam normalizuotajam santykiui (angl. *INR*). Varfarinas macitentano ir jo veikliojo metabolito farmakokinetikai poveikio nedaro. Tadafilis (10 mg ir 20 mg) kliniškai reikšmingai neveikė S-varfarino ar R-varfarino ekspozicijos (*AUC*) ir neturėjo įtakos varfarino sukeltiems protrombino laiko pokyčiams bei nesustiprino acetilsalicilo rūgšties sukulto kraujavimo laiko pailgėjimo.

P-glikoproteino substratai (pvz., digoksinas)

Tadalafilis (40 mg vieną kartą per parą) kliniškai reikšmingai neveikė digoksino (P-gp substrato) farmakokinetikos.

Vaistiniai preparatai, kurie yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. breast cancer resistance protein, BCRP) substratai

In vivo tyrimų metu macitentan, vartojamas po 10 mg vieną kartą per parą, neturėjo įtakos vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai (1 mg riociguato; 10 mg rozuvastatino), farmakokinetikai.

Farmakodinaminės sąveikos

Nitratai

Klinikinių tyrimų duomenimis, tadalafilis (5 mg, 10 mg ir 20 mg) sustiprino hipotenzinį nitratų poveikį. Tokia sąveika truko ilgiau kaip 24 valandas ir nebepasireiškė praėjus 48 valandoms po paskutinės tadalafilio dozės suvartojimo. Dėl to Yuvanci yra draudžiama vartoti pacientams, kurie vartoja bet kokios formos organinių nitratų, tokių kaip nitroglicerinas, izosorbidas ir amilo nitratas (žr. 4.3 skyrių).

Riociguatas

Klinikinių tyrimų duomenimis, riociguatas padidino hipotenzinį FDE5 inhibitorių poveikį. Nėra palankaus tokio derinio klinikinio poveikio tirtose populiacijose įrodymų. Riociguatą vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant tadalafilį, yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Antihipertenziniai vaistiniai preparatai (įskaitant kalcio kanalų blokatorius)

Tadalafilio vartojant (5 mg per parą ir 20 mg vienkartinę dozę) kartu su doksazosinu (4 mg ir 8 mg per parą), reikšmingai sustiprėja šio alfa adrenoblokatoriaus kraujospūdį mažinantis poveikis. Toks poveikis trunka ne mažiau kaip dvylika valandų ir gali sukelti simptomų, įskaitant apalpimą. Todėl toks derinys nerekomenduojamas.

Sąveikos tyrimų, atliktų su nedideliu skaičiumi sveikų savanorių, vartojusių alfuzozino ar tamsulozino, metu apie tokį poveikį nepranešta.

Pacientams, kurie kartu vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų, 20 mg tadalafilio dozė gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą, kuris dažniausiai būna nedidelis ir tikėtina kliniškai nereikšmingas (išimtis – doksazosinas, žr. pirmiau).

Alkoholis

Kartu vartojamas tadalafilis (10 mg ar 20 mg) neveikė alkoholio koncentracijų. Be to, pavartojus kartu alkoholio, tadalafilio koncentracijos pokyčių nepastebėta. Tadalafilis (20 mg) nesustiprino alkoholio sukeltos vidutinio kraujospūdžio sumažėjimo (0,7 g/kg arba maždaug 180 ml 40 % alkoholio [degtinės] 80 kg sveriančiam vyrui), bet kai kuriems tiriamiesiems pasireiškė pozicinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija. Pacientus reikia įspėti apie šiuos galimus šalutinio poveikio reiškinius. Tadalafilis (10 mg) nesustiprino alkoholio poveikio pažinimo funkcijai.

Prostaciklinas ir jo analogai, tokie kaip epoprostenolis ar iloprostas

Kontroliuojamųjų klinikinių Yuvanci vartojimo kartu su prostaciklinu ar jo analogais veiksmingumo ir saugumo tyrimų neatlikta. Dėl to šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu reikia atsargiai.

Erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas

Tadalafilio vartojimo kartu su kitais FDE5 inhibitoriais arba kitais vaistiniais preparatais nuo erekcijos funkcijos sutrikimo saugumas ir veiksmingumas netirti. Pacientus reikia perspėti, kad Yuvanci nevartotų kartu su šiais vaistiniais preparatais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Gydymą Yuvanci vaisingoms moterims galima pradėti tik nustačius, kad moteris nėra nėščia, pakonsultavus dėl kontraceptinių priemonių ir įsitikinus, kad yra naudojamas patikimas kontracepcijos metodas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Moterims negalima pastoti 1 mėnesį po gydymo Yuvanci nutraukimo. Vartojant Yuvanci, kas mėnesį reikia atlikti nėštumo tyrimą, kad nėštumą būtų galima nustatyti ankstyvoje stadijoje.

Yuvanci vaisingoms moterims, kurios nenaudoja patikimo kontracepcijos metodo, vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie Yuvanci vartojimą nėščioms moterims nėra.

Duomenų apie macitentano vartojimą nėščioms moterims nėra. Su gyvūnais atlikti macitentano tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms vis dar nežinomas.

Yuvanci draudžiama vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar veikliųjų Yuvanci medžiagų išsiskiria į gydytų moterų pieną. Turimi farmakodinamikos ir (ar) toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad macitentano išsiskiria į pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti.

Yuvanci draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vyrų vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais metu pastebėta, kad po gydymo macitentanu vyriškos lyties gyvūnams pasireiškė sėklidžių kanalėlių atrofija (žr. 5.3 skyrių). Buvo pastebėtas spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas ERA vartojantiems pacientams. Macitentanas, kaip ir kiti ERA, gali turėti neigiamą poveikį vyrų spermatogenezei.

Du klinikiniai tyrimai su tadafiliu vaisingumo sutrikimo žmonėms neparodė, tačiau kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Yuvanci gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Tačiau gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis (pvz., galvos skausmas, hipotenzija), tai gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia perspėti, kad, prieš vairuojant ar valdant mechanizmus, išsiaiškintų, kaip jie reaguoja į gydymą Yuvanci.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios Yuvanci gydytiems pacientams), nustatytos iš kombinuotų dvigubai koduoto / atvirojo A DUE tyrimo duomenų, buvo anemija / hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (22,2 %), edema / skysčių susilaikymas (17,3 %) ir galvos skausmas (14,1 %). Šio tyrimo metu dažniausias sunkus nepageidaujamas reiškinys buvo anemija (pasireiškė

1,1 % arba 2 pacientams), retesni reiškiniai buvo palpitacijos, hipotenzija, kraujavimas tarp menstruacijų, edema / skysčių susilaikymas ir gripas, apie kiekvieną iš jų buvo pranešta 1 pacientui (0,5 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikti saugumo duomenys remiasi Yuvanci duomenimis ir žinomais jo sudėtyje esančių atskirų veikliųjų medžiagų macitentano ir tadafafilio saugumo duomenimis.

Yuvanci saugumo duomenys buvo gauti iš dvigubai koduoto aktyvia medžiaga kontroliuojamo 3 fazės klinikinio tyrimo (A DUE) ir atvirojo tęstinio tyrimo su PAH sergančiais pacientais. Bendras Yuvanci vartojusių pacientų skaičius buvo 185, Yuvanci ekspozicijos mediana buvo 59,9 savaitės.

Žinomos nepageidaujamos macitentano ir tadafafilio reakcijos, kurių nebuvo stebėta tyrimo A DUE metu, įtrauktos į 1-ąją lentelę, remiasi atskirų veikliųjų medžiagų macitentano ir tadafafilio skyrimo informacija.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnio kategoriją. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios PAH sergantiems pacientams, gydytiems Yuvanci, macitentanu ir (arba) tadafafilu

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama (-os) reakcija (-os)	Dažnis ^a
Infekcijos ir infestacijos	Bronchitas ^b	Labai dažnas
	Gripas	Dažnas
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas
	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Dažnas
	Faringitas ^b	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija / Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas ^c	Labai dažnas
	Leukopenija	Dažnas
	Trombocitopenija ^a	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas ^a (įskaitant niežėjimą ^d)	Dažnas
	Angioneurozinė edema ^a	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Sinkopė	Labai dažnas
	Migrena ^a	Dažnas
	Traukuliai ^c	Nedažnas
	Laikina amnezija ^e	Nedažnas
	Insultas ^e (įskaitant kraujavimo reiškinius)	Dažnis nežinomas ^f
Akių sutrikimai	Miglotas (neryškus) matymas	Dažnas
	Ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION) ^e	Dažnis nežinomas ^f
	Tinklainės kraujagyslių okliuzija ^e	Dažnis nežinomas ^f
	Regėjimo lauko defektas ^e	Dažnis nežinomas ^f
	Centrinė serozinė chorioretinopatija ^e	Dažnis nežinomas ^f
Ausų ir labirintų sutrikimai	Ūžesys (tinnitus) ^e	Nedažnas
	Staigus klausos praradimas ^e	Dažnis nežinomas ^f

Širdies sutrikimai	Palpitacijos	Dažnas
	Tachikardija ^a	Dažnas
	Staigi kardialinė mirtis ^e	Nedažnas
	Miokardo infarktas ^e	Dažnis nežinomas ^f
	Nestabili krūtinės angina ^e	Dažnis nežinomas ^f
	Skilvelinė aritmija ^e	Dažnis nežinomas ^f
Kraujagyslių sutrikimai	Veido ir kaklo paraudimas ^{a,g}	Labai dažnas
	Hipotenzija	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nazofaringitas ^a (įskaitant nosies užsikimšimą, nosies ančių paburkimą ir rinitą)	Labai dažnas
	Kraujavimas iš nosies	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas ^a	Labai dažnas
	Dispepsija ^a	Labai dažnas
	Diskomfortas pilve ^a	Labai dažnas
	Pilvos skausmas ^a	Labai dažnas
	Vėmimas	Dažnas
	Gastroezofaginio reflukso liga	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	Dažnas
	Dilgėlinė ^e	Nedažnas
	Hiperhidrozė ^e	Nedažnas
	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ^e	Dažnis nežinomas ^f
	Eksfoliacinis dermatitas ^e	Dažnis nežinomas ^f
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija ^a	Labai dažnas
	Nugaros skausmas ^a	Labai dažnas
	Galūnių skausmas ^a	Labai dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Hematurija ^e	Nedažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Sustiprėjęs kraujavimas iš gimdos ^h	Dažnas
	Priapizmas ^e	Nedažnas
	Kraujavimas iš varpos ^e	Nedažnas
	Hematospermija ^e	Nedažnas
	Užsitęsios erekcijos ^e	Dažnis nežinomas ^f
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Edema ⁱ	Labai dažnas
	Skysčių susikaupimas ⁱ	Labai dažnas
	Veido patinimas	Dažnas
	Krūtinės skausmas	Dažnas

-
- ^a Kai ta pati nepageidaujama reakcija buvo stebėta skiriant daugiau nei vieną vaistinį preparatą (t.y. macitentaną, tadafafilį ir Yuvanci), pateikiamas didžiausias dažnis.
-
- ^b Dvigubai koduoto tyrimo su Yuvanci metu nestebėta, tačiau buvo pranešta skiriant macitentano monoterapiją.
- ^c Apima anemiją, geležies stygiaus sukeltą anemiją, su lėtine liga susijusią anemiją, hemoglobino koncentracijos sumažėjimą, normochrominę anemiją, pancitopeniją, kraujo netekimo sukeltą anemiją ir mielofibrozę.
- ^d Niežėjimas buvo stebėtas skiriant macitentaną, jis pasireiškė nedažnai.
- ^e Nestebėta Yuvanci dvigubai koduoto tyrimo duomenyse, tačiau pranešta skiriant tadafafilio monoterapiją.
- ^f Pranešimų apie reiškinį registravimo tyrimuose negauta ir iš turimų duomenų jų įvertinti negalima. Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos iš poregistracinių ar klinikinių tyrimų tadafafilį vartojant erekcijos disfunkcijai gydyti duomenų.
- ^g Apima kaklo ir veido paraudimą ir karščio bangas.
- ^h Apima smarkų menstruacinį kraujavimą, kraujavimą tarp mėnesinių, polimenoragiją ir kraujavimą iš makšties. Dažnis nustatytas remiantis ekspozicija moterims.
- ⁱ Apima periferinę edemą, periferinį patinimą, generalizuotą edemą, patinimą, kaulų čiulpų edemą, skysčių susilaikymą, sąnarių patinimą, edemą, hipervolemiją ir skystį perikardo erdmėje.
-

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipotenzija

Hipotenzija yra siejama su ERA, įskaitant macitentaną, vartojimu. Yuvanci tyrimo A DUE, kuriame dalyvavo PAH sergantys pacientai, dvigubai koduotos dalies laikotarpiu hipotenzijos dažnis Yuvanci grupėje buvo 7,5 %, o macitentano ir tadafafilio monoterapijos grupėse pranešimų apie hipotenzijos atvejus nebuvo. Hipotenzijos dažnis vartojant Yuvanci kombinuoto dvigubo koduoto / atvirojo tyrimo metu buvo 6,5 %.

Ilgalaikio dvigubai koduotu būdu atlikto PAH sergančių pacientų gydymo macitentanu tyrimo SERAPHIN rezultatai parodė, kad 10 mg macitentano monoterapijos ir placebo grupėse hipotenzija pasireiškė atitinkamai 7,0 % ir 4,4 %.

Edema / skysčių susilaikymas

Edema / skysčių susilaikymas yra siejamas su ERA, įskaitant macitentaną, vartojimu. Yuvanci tyrimo A DUE, kuriame dalyvavo PAH sergantys pacientai, dvigubai koduotos dalies laikotarpiu edemos / skysčių susilaikymo dažnis buvo 20,6 %, 14,3 % ir 15,9 % atitinkamai Yuvanci grupėje, macitentano ir tadafafilio grupėse. Edemos / skysčių susilaikymo dažnis skiriant Yuvanci kombinuoto dvigubo koduoto / atviros tyrimo fazės metu buvo 17,3 %.

Tyrimo SERAPHIN metu nepageidaujamos reakcijos edemos dažnis 10 mg macitentano monoterapijos ir placebo grupėse atitinkamai buvo 21,9 % ir 20,5 %.

Laboratorinių tyrimų nuokrypiai

Kepenų aminotransferazės

Yuvanci tyrimo A DUE su PAH sergančiais pacientais dvigubai koduoto periodo metu aminotransferazių aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ dažnis Yuvanci ir tadafafilio grupėse atitinkamai buvo 1,0 % ir 4,5 %. Macitentano grupėje pranešimų apie aminotransferazių aktyvumo padidėjimą $\geq 3 \times \text{VNR}$ nebuvo. Aminotransferazių aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ dažnis buvo 3,4 %, o aminotransferazių aktyvumo padidėjimo $\geq 8 \times \text{VNR}$ dažnis dvigubai koduotos / atviros tyrimo fazės metu Yuvanci grupėje buvo 1,1 %.

Tyrimo SERAPHIN metu aminotransferazių (ALT/AST) aktyvumo padidėjimo $> 3 \times \text{VNR}$ dažnis skiriant 10 mg macitentano monoterapiją buvo 3,4 %, o skiriant placebo - 4,5 %. Padidėjimas $> 5 \times \text{VNR}$ skiriant 10 mg macitentano monoterapiją pasireiškė 2,5 % pacientų, lyginant su 2 % pacientų, gavusių placebo.

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas ir anemija

A DUE tyrimo, kuriame Yuvanci buvo gydomi PAH sergantys pacientai, dvigubai koduotos dalies laikotarpiu, anemijos dažnis Yuvanci grupėje ir macitentano bei tadafafilio monoterapijos grupėse atitinkamai buvo 18,7 %, 2,9 % ir 2,3 %. Vidutinis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas nuo

pradinio vertinimo 16-ąją savaitę Yuvanci grupėje buvo didesnis lyginant su macitentanu ir tadafafilium: atitinkamai 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) ir 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) Yuvanci, macitentano ir tadafafilio grupėje. Kombinuotoje dvigubai koduotoje / atviroje tyrimo fazėje gydymas Yuvanci buvo susijęs su vidutiniu hemoglobino koncentracijos sumažėjimu 47-ąją savaitę (106 pacientams) 0,95 g/dl (0,59 mmol/l), lyginant su pradiniu vertinimu.

Tyrimo SERAPHIN metu 10 mg macitentano monoterapija buvo susijusi su vidutiniu hemoglobino koncentracijos sumažėjimu 1 g/dl (0,69 mmol/l), lyginant su placebo.

Leukocitai

Yuvanci A DUE tyrimo su PAH sergančiais pacientais dvigubai koduoto periodo metu vidutinis leukocitų skaičiaus sumažėjimas, lyginant su pradiniu vertinimu, 16-ąją savaitę buvo didesnis Yuvanci grupėje, lyginant su macitentanu ir tadafafilium: $1,4 \times 10^9/l$ Yuvanci ir $0,5 \times 10^9/l$ macitentano ir tadafafilio grupėse. Kombinuotoje dvigubai koduotoje / atviroje tyrimo fazėje gydymas Yuvanci buvo susijęs su vidutiniu leukocitų skaičiaus sumažėjimu $1,2 \times 10^9/l$, lyginant 47-osios savaitės ir pradinio vertinimo duomenis (106 pacientų).

Tyrimo SERAPHIN metu skiriant 10 mg macitentano monoterapiją vidutinis leukocitų kiekis sumažėjo $0,7 \times 10^9/l$, palyginti su pradiniu kiekiu, o placebo vartojusiems pacientams leukocitų kiekis nepakito.

Trombocitai

Yuvanci A DUE tyrimo su PAH sergančiais pacientais dvigubai koduoto periodo metu vidutinis trombocitų skaičiaus sumažėjimas, lyginant su pradiniu vertinimu, 16-ąją savaitę Yuvanci grupėje buvo $16,2 \times 10^9/l$, lyginant su $19,3 \times 10^9/l$ ir $5,6 \times 10^9/l$, atitinkamai, macitentano ir tadafafilio grupėse. Kombinuotoje dvigubai koduotoje / atviroje tyrimo fazėje gydymas Yuvanci buvo siejamas su vidutiniu trombocitų skaičiaus sumažėjimu $16,6 \times 10^9/l$, lyginant 47-osios savaitės ir pradinio vertinimo duomenis (104 pacientų).

Tyrimo SERAPHIN metu skiriant 10 mg macitentano monoterapiją vidutinis trombocitų kiekis, lyginant su pradiniu vertinimu, sumažėjo $17 \times 10^9/l$ palyginti su vidutiniu sumažėjimu $11 \times 10^9/l$ placebo vartojusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Sveikiems tiriamiesiems buvo skirtos vienkartinės iki 600 mg macitentano dozės. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas. Sveiki suaugę tiriamieji vartojo ne didesnę kaip 500 mg vienkartinę tadafafilio dozę. Nepageidaujamos reakcijos buvo tokios pat, kaip vartojant mažesnes dozes. Remiantis duomenimis apie atskiras sudėtines dalis, nepanašu, kad dializė būtų veiksminga. Perdozavus reikia pagal poreikį gydyti įprastinėmis palaikomosiomis priemonėmis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai vaistiniai preparatai, antihipertenziniai vaistiniai preparatai nuo plaučių arterinės hipertenzijos, ATC kodas – C02KX54.

Veikimo mechanizmas

Yuvanci yra vienos tabletės fiksuotų dozių derinio vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra dvi sudedamosios dalys su skirtingais veikimo mechanizmais, skirtos plaučių arterinei hipertenzijai pagerinti: endotelino receptorių antagonistas (ERA) macitentanas ir fosfodiesterazės 5 inhibitorius (FDE5i) tadalafilis.

Macitentanas yra per burną vartojamas stiprus endotelino (ET) receptorių antagonistas, veikiantis ET_A ir ET_B receptorius ir yra apytiksliai 100 kartų selektyvesnis ET_A, palyginti su ET_B *in vitro* sąlygomis. Macitentanas pasižymi dideliu afinitetu ET receptoriams ir išlieka ilgai prisijungęs prie ET receptorių žmogaus plaučių arterijų lygiųjų raumenų ląstelėse. ET-1 ir jo receptoriai (ET_A ir ET_B) veikia įvairius procesus, tokius kaip vazokonstrikcija, fibrozė, proliferacija, hipertrofija ir uždegimas. Sergant PAH, vietinė ET sistema yra išderinta bei dalyvauja vystantis kraujagyslių hipertrofijai ir organų pažeidimui.

Tadalafilis yra stipriai veikiantis ir selektyvus fermento FDE5, kuris yra atsakingas už ciklinio guanozinmonofosfato (cGMF) suirimą, inhibitorius. Plaučių arterinės hipertenzijos atveju būna sutrikęs azoto oksido išsiskyrimas iš kraujagyslių endotelio, dėl to plaučių kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse būna sumažėjusi cGMF koncentracija. FDE5 yra pagrindinė plaučių kraujagyslių fosfodiesterazė. Dėl tadalafilio sukkelto FDE5 slopinimo, padidėja cGMF koncentracija, dėl to atsipalaiduoja plaučių kraujagyslių lygieji raumenys ir plaučių kraujagyslės išsiplečia.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Yuvanci veiksmingumas buvo įrodytas daugiataučio, daugiacentrio dvigubai koduoto adaptyvaus atsitiktinių imčių aktyvia veikliąja medžiaga kontroliuojamo paralelinių grupių tyrimo (A DUE), kuriame dalyvavo 187 PAH sergantys pacientai (PSO FK II-III), metu. Tyrimas buvo pritaikytas palyginti gydymo Yuvanci ir macitentano bei tadalafilio monoterapija veiksmingumą ir saugumą. Pacientai, kurių plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP) buvo mažiausiai 240 din×s/cm⁵, atsitiktine tvarka buvo paskirti kartą per parą vartoti Yuvanci (10 mg macitentano ir 40 mg tadalafilio) (n=108), 10 mg macitentano monoterapiją (n=35) arba 40 mg tadalafilio monoterapiją (n=44).

Pacientams, kurie tyrimo pradžioje nevartojo terapinės FDE-5i dozės, buvo taikomas 1 savaitės trukmės titravimo (dozės pritaikymo) laikotarpis, skiriant 10 mg macitentano ir 20 mg tadalafilio.

Pacientai, kurie buvo gydyti dvigubai koduoto gydymo metu (n=186), buvo prieš tai negydyti jokio PAH skirto vaistinio preparato monoterapija (52,7 %) arba vartojo ERA (17,2 %) ar FDE5i (30,1 %). Į tyrimą įtraukti pacientai sirgo idiopatine PAH (50,5 %), paveldima PAH (4,8 %), su jungiamojo audinio liga susijusia PAH (34,9 %) arba su įgimta širdies liga susijusia PAH (3,2 %). Vidutinis amžius buvo 50,2 metų (intervalas 18–80), 20,4 % pacientų buvo ≥ 65 metų, 22 % buvo vyrai ir 61,8 % buvo baltaodžiai. Įtraukimo į tyrimą metu 51,1 % pacientų buvo II funkcinė klasė pagal PSO, o 48,9 % - III FK pagal PSO.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo PKP pokytis PAH sergantiems pacientams, išreikštas santykiu tarp 16-osios savaitės ir pradinio vertinimo, lyginant gydymą Yuvanci su atskirų veikliųjų medžiagų monoterapija.

Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis PAH sergantiems pacientams buvo 6 minučių trukmės ėjimo distancijos vidurkio pokytis nuo pradinio vertinimo iki 16-osios gydymo savaitės, lyginant gydymą Yuvanci su atskirų veikliųjų medžiagų monoterapija.

Hemodinamika

Gydymas Yuvanci, lyginant su macitentanu, statistiškai reikšmingai 0,71 (95 % PI 0,61, 0,82, p < 0,0001) 29 % sumažino PKP ir 28 % sumažino PKP lyginant su tadalafiliu 0,72 (95 % PI 0,64, 0,80, p < 0,0001) (2 lentelė). Atsižvelgiant į pagrindinę vertinamąją baigtį, Yuvanci buvo vienodai veiksmingas visuose amžiaus pogrupiuose, veiksmingumas nepriklausė nuo lyties, rasės ir pradinės

FK pagal PSO. Taip pat panašus veiksmingumas buvo stebėtas ir anksčiau negydytiems, ir anksčiau gydytiems ERA ar PFE5i pacientams.

2 lentelė. PKP pokytis nuo pradinio vertinimo iki 16-osios gydymo savaitės

	Anksčiau negydyti ir anksčiau ERA gydyti		Anksčiau negydyti ir anksčiau FDE5i gydyti	
	Macitentanas (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafilis (n=44)	Yuvanci (n=86)
Pradinis vidutinis PKP (95 % PI)	816 (683,949)	834 (687, 982)	802 (639, 965)	885 (749, 1020)
Vidutinio PKP sumažėjimas 16-ąją savaitę (din×s/cm5) (95 % PI)	-162 (-242, -82)	-371 (-471, -270)	-181 (-251, -111)	-385 (-468, -301)
Geometrinis PKP vidurkis (16 sav./ pradinis vertinimas) (95 % PI)	0,77 (0,69, 0,87)	0,55 (0,50, 0,60)	0,78 (0,72, 0,84)	0,56 (0,52, 0,60)
Geometrinis proporcijų vidurkis (95 % PI)		0,71 (0,61, 0,82)		0,72 (0,64, 0,80)
Dvipusė p-reikšmė		<0,0001		<0,0001

PKP=plaučių kraujagyslių pasipriešinimas; PI= pasikliautinis intervalas; n= pacientų skaičius

Fizinis pajėgumas

Stebėtas skaitinis 6 minučių trukmės ėjimo distancijos pailgėjimas gydant Yuvanci, palyginus su gydymu macitentanu ar tadalafiliu (3 lentelė).

3 lentelė. 6 minučių trukmės ėjimo distancijos pokytis nuo pradinio vertinimo iki 16-sios savaitės

	Anksčiau negydyti ir anksčiau ERA gydyti		Anksčiau negydyti ir anksčiau FDE5i gydyti	
	Macitentanas (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafilis (n=44)	Yuvanci (n=86)
Pradinio vertinimo vidurkis (95 % PI)	347 (318, 377)	354 (330, 379)	362 (341, 383)	351 (330, 372)
Vidutinis pokytis nuo pradinio vertinimo iki 16 sav. (m) (95 % PI)	39 (15, 62)	53 (32, 74)	16 (3, 29)	43 (27, 60)
Vidutinis skirtumas (95 % PI)		16 (-17, 49)		25 (-0,9, 52)
Dvipusė p-reikšmė		0,38		0,06

PI=pasikliautinis intervalas; 6MWD) 6-minučių trukmės ėjimo distancija; n= pacientų skaičius.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Yuvanci tyrimų su visais vaikų, sergančių PAH, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Macitentano ir tadalafilio, vartotų kaip Yuvanci, biologinis prieinamumas buvo palyginamas su atskirai vartojamais 10 mg macitentano ir 40 mg tadalafilio, o bioekvivalentiškumas buvo nustatytas sveikiems tiriamiesiems suvartojus vienkartinę dozę. Yuvanci (10 mg macitentano / 20 mg tadalafilio) bioekvivalentiškumas buvo taip pat nustatytas atskiroms veikliosiomis medžiagomis – 10 mg macitentano ir 20 mg tadalafilio.

Absorbcija

Sveikiems tiriamiesiems kartu su daug riebalų turinčiu maistu suvartojus Yuvanci tabletę (10 mg macitentano / 40 mg tadalafilio), maisto poveikio macitentano farmakokinetikai stebėta nebuvo, tadalafilio AUC liko nepakitęs, o C_{max} padidėjo 45 %. Šis tadalafilio C_{max} padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Kliniškai reikšmingų 10 mg macitentano ir 20 mg tadalafilio farmakokinetikos skirtumų sveikiems tiriamiesiems suvartojus Yuvanci (10 mg macitentano ir 20 mg tadalafilio) tabletę po labai riebaus kaloringo maisto suvartojimo nepastebėta.

Macitentanas

Didžiausia macitentano koncentracija kraujo plazmoje susidaro praėjus maždaug 9 valandoms nuo suvartojimo.

Tadalafilis

Išgertas tadalafilis greitai absorbuojamas, vidutinė didžiausia koncentracija (C_{max}) kraujo plazmoje nustatoma po laikotarpio, kurio mediana yra apie 2 val. po dozės pavartojimo. Absoliutus biologinis tadalafilio prieinamumas išgėrus dozę nenustatytas.

Pasiskirstymas

Macitentanas

Daug macitentano ir jo veikliojo metabolito jungiasi su plazmos baltymais (> 99 proc.), pirmiausia su albuminu, o paskui mažesne apimtimi su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Macitentanas ir jo aktyvusis metabolitas ACT-132577 gerai pasiskirsto audiniuose, kas atspindi tariamajame pasiskirstymo tūryje (V_{ss}/F), kuris macitentanui ir ACT-132577, atitinkamai, yra apie 50 l ir 40 l.

Tadalafilis

Vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 77 l, kas rodo, kad tadalafilis pasiskirsto audiniuose. Esant gydomąjį poveikį sukeliančiai koncentracijai, apie 94 % tadalafilio susijungia su kraujo plazmos baltymais. Inkstų funkcijos sutrikimas neturi įtakos jungimuisi su baltymais. Mažiau kaip 0,0005 % pavartotos dozės patenka į sveikų tiriamųjų spermą.

Biotransformacija

Macitentanas

Macitentanas yra metabolizuojamas keturiais pagrindiniais būdais. Vykstant sulfamido oksidaciniam depropilinimui susidaro farmakologiškai aktyvus metabolitas. Ši reakcija priklauso nuo citochromo P450 sistemos (CYP), didžiąja dalimi nuo CYP3A4 (apie 99 proc.) ir mažiau nuo CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19. Veiklusis metabolitas cirkuliuoja žmogaus kraujo plazmoje ir gali prisidėti prie farmakologinio poveikio. Metabolizmui vykstant kitais būdais susidaro farmakologiškai neaktyvios medžiagos. Metabolizmui vykstant šiais būdais, svarbiausias vaidmuo tenka CYP2C9 ir nedidelis vaidmuo – CYP2C8, CYP2C19 ir CYP3A4.

Tadalafilis

Daugiausia tadalafilio metabolizuojama veikiant CYP3A4 izoformai. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra metilkatecholgliukuronidas. Šis metabolitas FDE5 veikia mažiausiai 13 000 kartų silpniau nei tadalafilis. Todėl manoma, kad tokia jo koncentracija klinikinio poveikio nesukelia.

Eliminacija

Macitentan

Macitentano ir jo aktyvaus metabolito koncentracijos plazmoje mažėja lėtai, tariamas pusinės eliminacijos laikas yra atitinkamai maždaug 16 val. ir 48 val. Macitentan

Tadalafilis

Vidutinis išgerto tadalafilio klirensas sveikiems asmenims yra 3,4 l/val., o vidutinis pusinės eliminacijos laikas – 24 valandos.

Daugiausia tadalafilio šalinama neaktyvių metabolitų pavidalu, daugiausiai su išmatomis (maždaug 61 % dozės), o mažesnė dalis - su šlapimu (maždaug 36 % dozės).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Macitentan

Pakartotinai vartojant macitentano, jo farmakokinetika yra proporcinga dozei iki 30 mg, įskaitant pastarąją dozę.

Tadalafilis

Vartojant 2,5–20 mg dozes, tadalafilio ekspozicija (AUC) sveikų tiriamųjų organizme didėja proporcingai dozei. Didinant dozę nuo 20 mg iki 40 mg, ekspozicija didėja mažiau negu proporcingai dozei. Vartojant 20 mg ir 40 mg tadalafilio dozes vieną kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 5 paras ir ekspozicija būna maždaug 1,5 karto didesnė nei po vienos dozės.

Farmakokinetinės sąveikos tyrimai

Vartojant gydomasias dozes, macitentan

Macitentan arba tadalafilis kaip vaistų pernešėjų substratas

Macitentan nėra P-gp/MDR-1 substratas. Macitentan ir jo aktyvusis metabolitas nėra reikšmingi OATP1B1 ir OATP1B3 substratai, tačiau į kepenis patenka dėl pasyvios difuzijos. Tadalafilis yra P-gp substratas.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Yuvanci farmakokinetikos tyrimai su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikti.

Macitentano ir jo aktyviojo metabolito ekspozicija pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, atitinkamai padidėjo 1,3 ir 1,6 karto. Šis padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu, kai macitentan

Klinikinių farmakologinių tyrimų, skiriant vienkartinę tadalafilio dozę (5–20 mg), metu, tadalafilio ekspozicija (AUC) apytiksliai padvigubėjo tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 51–80 ml/min) arba vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31–50 ml/min) inkstų funkcijos sutrikimas arba kurie sirgo galutinės stadijos inkstų liga ir buvo atliekama dializė. Pacientų, kuriems atliekama hemodializė, C_{max} buvo 41 % didesnė lyginant su stebėta sveikiems tiriamiesiems. Hemodializės poveikis tadalafilio eliminacijai yra nedidelis.

Dėl padidėjusios tadalafilio ekspozicijos (AUC), klinikinės patirties trūkumo ir menkos dializės įtakos klirensui, Yuvanci nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems atliekama dializė, ar pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas <30 ml/min) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Yuvanci farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Tiriamiesiems, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas macitentano ekspozicija atitinkamai sumažėjo 21 %, 34 % ir 6 %, o jo aktyviojo metabolito – 20 %, 25 % ir 25 %. Šis sumažėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu, kai macitentanas vartojamas vienas.

Tadalafilio ekspozicija (AUC) suvartojus 10 mg dozę tiriamiesiems, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), yra panaši į ekspoziciją sveikų tiriamųjų organizme. Klinikinių tadalafilio saugumo pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (C klasės pagal *Child-Pugh*), duomenų yra nedaug. Duomenų apie tadalafilio vartojimą kartą per parą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

PAH sergantys pacientai

Macitentano ir jo aktyviojo metabolito ekspozicija PAH sergantiems pacientams buvo didesnė lyginant su sveikais tiriamaisiais, atitinkamai 1,2 karto ir 1,3 karto.

Tadalafilio ekspozicija PAH sergantiems pacientams buvo 1,3 karto didesnė lyginant su sveikais tiriamaisiais.

Šie skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Senyvas pacientų amžius, rasė ir lytis kliniškai reikšmingo poveikio macitentano ir tadalafilio farmakokinetikai nedaro.

Diabetu sergantiems pacientams kliniškai reikšmingo poveikio tadalafilio farmakokinetikai nepastebėta.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Yuvanci iiklinikinių tyrimų atlikta nebuvo. Iiklinikinių toksinio poveikio tyrimų duomenys yra paremti atskirų veikliųjų medžiagų macitentano ir tadalafilio tyrimų duomenimis.

Macitentanas

Praėjus 4-39 gydymo savaitėms šunims pastebėtas vainikinių arterijų intimos storio padidėjimas esant 17 kartų didesnei ekspozicijai nei žmonėms. Dėl rūšiai specifinio jautrumo ir saugumo ribos šie rezultatai nėra laikomi reikšmingi žmonėms.

Atlikus standartinį *in vitro* ir *in vivo* tyrimų ciklą macitentanas nebuvo genotoksiškas. Po vienos dozės, esant iki 24 kartus didesnei ekspozicijai nei žmonėms, macitentanas nebuvo fototoksiškas atlikus *in vivo* tyrimus.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimai neatskleidė galimo kancerogeninio poveikio žiurkėms ir pelėms ekspozicijai esant atitinkamai 18 ir 116 kartų didesnei nei žmonėms.

Žiurkių ir šunų patinėlių ilgalaikio toksiškumo tyrimų metu, kai saugumo ribos atitinkamai buvo 11,6 ir 5,8, buvo pastebėtas sėklidžių kanalėlių išsiplėtimas. Kanalėlių išsiplėtimas buvo pilnai grįžtamo pobūdžio. Po 2 metų gydymo žiurkių sėklidžių kanalėlių atrofija buvo stebėta esant 4 kartus didesnei ekspozicijai nei žmonėms. Sumažėjusi spermatogenezė buvo nustatyta kancerogeniškumo tyrimo metu tiriant žiurkes visą jų gyvenimo laikotarpį bei kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su šunimis esant

ekspozicijai, kurios saugumo riba žiurkėms buvo 9,7, o šunims – 23. Žiurkių patinėlių saugumo riba vaisingumui buvo 18, o patelių – 44.

Triušiams ir žiurkėms macitentanais visų dozių grupėse buvo teratogeniškas. Abiem rūšims pasireiškė širdies ir kraujagyslių bei mandibuliarinio lanko fuzijos sutrikimai.

Vėlyvaisiais nėštumo mėnesiais ir žindymo metu žiurkių patelėms skirtas macitentanais, kurio ekspozicija patelėms buvo 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms, buvo dažnesnio jaunikių neišgyvenamumo bei palikuonių, kurie macitentanais poveikio buvo veikiami dar būdami gimdoje bei žindymo laikotarpiu, gebėjimo daugintis sutrikimo priežastis.

Gydant žiurkių jaunikius nuo 4 iki 114 jų gyvenimo dienos sumažėjo jų kūno svorio prieaugis, dėl ko prasidėjo šalutiniai poveikiai vystymuisi (sėklidžių nusileidimo vėlavimas, grįžtamasis ilgojo kaulo ilgio sumažėjimas, pailgėjęs rudos ciklas). Esant 7 kartus didesnei ekspozicijai nei žmonėms, pastebėtas didesnis persileidimo pavojus prieš ir po implantacijos, sumažėjęs išgyvenusių jaunikių skaičiaus vidurkis, sumažėjęs sėklidžių ir sėklidžių prielipų svoris. Esant 3,8 karto didesnei ekspozicijai nei žmonėms, pasireiškė sėklidžių kanalėlių atrofija bei poveikis reprodukcijos rodikliams ir spermos morfologijai.

Tadalafilis

Įprastų ikiklinikinių farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Hidroksipropilceliuliozė
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė (E463a)
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas (E470b)
Mikroskristalinė celiuliozė (E460i)
Polisorbatas 80 (E433)
Povidonas (E1201)
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Natrio laurilsulfatas

Yuvanci 10 mg/20 mg tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Laktozė monohidratas
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Laktozė monohidratas
Talkas (E553b)
Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Yuvanci 10 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės

30 × 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose aliuminio lizdinėse plokštelėse su integruotu sausikliu. Su vaistiniu preparatu susiliečiantis sluoksnis yra polietileno sluoksnis be sausiklio.

Yuvanci 10 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės

30 × 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose aliuminio lizdinėse plokštelėse su integruotu sausikliu. Su vaistiniu preparatu susiliečiantis sluoksnis yra polietileno sluoksnis be sausiklio.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data {MMMM m. {mėnesio} DD d.}

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas užtikrins, kad, kiekvienoje šalyje narėje, į kurią tiekiamas Yuvanci, visi pacientai, kurie, tikėtina, vartos Yuvanci, gaus toliau išvardytą mokomąją medžiagą:

- Paciento kortelę.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Yuvanci 10 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės
macitentanum / tadalafilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano ir 20 mg tadalafilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.
30 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

1/24/1859/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yuvanci 10 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės
macitentanum / tadalafilum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag Int

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yuvanci 10 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės
macitentanum / tadalafilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano ir 40 mg tadalafilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.
30 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

1/24/1859/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yuvanci 10 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės
macitentanum / tadalafilum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag Int

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Paciento kortelė

1 puslapis

Plaučių arterinei hipertenzijai gydyti

Šioje kortelėje yra pateikiama svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti gydymo Yuvanci metu. Šią kortelę visuomet turėkite su savimi ir parodykite bet kuriam Jūsų sveikata besirūpinančiam gydytojui.

Yuvanci® 10 mg/20 mg
Yuvanci® 10 mg/40 mg
macitentananas / tadalafilis
plėvele dengtos tabletės

LT

2 puslapis

Svarbu, kad nedelsiant praneštumėte vaistą skyrusiam gydytojui apie nėštumą arba bet kokį šalutinį poveikį, kurie gali pasireikšti gydymo Yuvanci metu.

Gydymo centras:

Vaistą skyrusio gydytojo vardas, pavardė:

Vaistą skyrusio gydytojo telefono Nr.:

3 puslapis

Nėštumas

Yuvanci gali būti žalingas besivystančiam vaisiui. Todėl negalima Yuvanci vartoti, jei esate nėščia, ir Yuvanci vartojimo metu negalima pastoti. Be to, jei Jūs sergate plaučių arterine hipertenzija, nėštumas gali smarkiai pabloginti Jūsų ligos simptomus.

4 puslapis

Kontracepcija

Vartojant Yuvanci Jūs turite naudoti patikimą gimstamumo kontrolės (kontracepcijos) metodą. Visus kilusius klausimus būtinai aptarkite su savo gydytoju.

Net jei manote, kad nesate nėščia, prieš pradedant gydymą Yuvanci ir kas mėnesį gydymo metu turite atlikti nėštumo tyrimą.

5 puslapis

Kaip ir kiti šiai klasei priklausantys vaistai, Yuvanci gali turėti poveikį kepenims. Prieš pradedant gydymą Yuvanci ir gydymo metu Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimą ir patikrins, ar Jūsų kepenys veikia tinkamai.

Požymiai, kad Jūsų kepenys neveikia tinkamai, gali būti:

- pykinimas (noras vemti);
- vėmimas;
- karščiavimas (aukšta temperatūra);
- pilvo skausmas;
- gelta (odos ar akių baltymų pageltimas);
- tamsios spalvos šlapimas;
- odos niežėjimas;
- mieguistumas ar nuovargis (neįprastas nuovargis ar išsekimas);
- į gripą panašus sindromas (sąnarių ir raumenų skausmas su karščiavimu).

6 puslapis

Jeigu pastebėjote kurį nors iš šių požymių, nedelsiant pasakykite savo gydytojui. Jei turite klausimų apie gydymą, paklauskite savo gydytojo ar vaistininko.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Yuvanci 10 mg/20 mg plėvele dengtos tabletės

Yuvanci 10 mg/40 mg plėvele dengtos tabletės

macitentananas / tadalafilis

(*macitentanum / tadalafilum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Yuvanci ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Yuvanci
3. Kaip vartoti Yuvanci
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Yuvanci
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Yuvanci ir kam jis vartojamas

Yuvanci sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos: macitentananas ir tadalafilis. Macitentananas priklauso vaistų, vadinamų endotelino receptorių antagonistais (ERA), klasei. Tadalafilis priklauso vaistų, vadinamų 5 tipo fosfodiesterazės inhibitoriais (FDE5i), klasei.

Yuvanci skirtas ilgalaikiam suaugusių pacientų, sergančių II arba III klasės pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikaciją plaučių arterine hipertenzija (PAH), gydymui. Vaistas vartojamas kaip alternatyva gydymui vartojant macitentaną ir tadalafilį atskiromis tabletėmis.

PAH – tai aukštas kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas yra pernešamas iš širdies į plaučius (plaučių arterijose). PAH sergančių žmonių organizme šios arterijos susiaurėja, todėl širdžiai tenka dirbti sunkiau, kad kraujas pro jas pratektų. Dėl to žmonės jaučiasi pavargę, apsvaigę ir dūsta. Klasė nurodo ligos sunkumą: II klasės PAH sergantiems pacientams yra nedidelis fizinio aktyvumo apribojimas, o tiems, kurie serga III klasės PAH, liga reikšmingai apriboja fizinį aktyvumą.

Yuvanci praplečia plaučių arterijas, todėl širdžiai kraują pro jas varinėti tampa lengviau. Dėl to sumažėja kraujospūdis, palengvėja simptomai ir pagerėja gebėjimas būti fiziškai aktyviam bei palengvėja ligos eiga.

2. Kas žinotina prieš vartojant Yuvanci

Yuvanci vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija macitentanui, tadalafiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu neseniai (90 dienų laikotarpiu) patyrėte širdies smūgį;
- jeigu esate nėščia arba jeigu galite pastoti, nes nenaudojate patikimo gimstamumo kontrolės (kontracepcijos) metodo. Žr. 2 skyriuje poskyrį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“;
- jeigu žindote kūdikį. Žr. 2 skyriuje poskyrį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“;

- jeigu sergate sunkia kepenų liga arba jeigu kepenų fermentų aktyvumas Jūsų kraujyje labai padidėjęs. Pasitarkite su gydytoju, kuris nuspręs, ar šis vaistas Jums tinka;
- jeigu Jūsų kraujospūdis labai mažas (90/50 mmHg);
- jeigu vartojate nitratus ar riociguatą. Žr. 2 skyriuje poskyrį „Kiti vaistai ir Yuvanci“;
- jeigu Jums kada nors buvo ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (angl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION*, – dar vadinama akies insultu), regėjimo praradimas dėl sumažėjusios akies kraujotakos.

Jeigu kuris nors iš pirmiau išvardytų dalykų Jums tinka, **pasakykite gydytojui**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartojant Yuvanci ir gydymo juo metu Jums reikės atlikti gydytojo nurodytus laboratorinius tyrimus.

Jei esate vaisinga moteris, gydytojas prieš pradėdamas gydymą Yuvanci ir reguliariai (kartą per mėnesį) gydymo metu paprašys atlikti nėštumo tyrimą. Žr. 2 skyriuje poskyrį „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Gydytojas paskirs kraujo tyrimą, kad nustatytų:

- ar Jūsų kepenys veikia tinkamai;
- ar Jums nėra anemijos (raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimo).

Dėl Yuvanci gali padidėti kepenų fermentų (baltymų) rodikliai, tai gali būti požymis, kad Jūsų kepenys neveikia tinkamai. Kiti požymiai, rodantys, kad kepenys gali neveikti tinkamai, apima toliau išvardytus simptomus:

- pykinimą;
- vėmimą;
- karščiavimą;
- pilvo skausmą;
- odos ar akių baltymų pageltimą (gelta);
- tamsios spalvos šlapimą;
- odos niežėjimą;
- neįprastą nuovargį ar išsekimą (mieguistumą ar nuovargį);
- į gripą panašų sindromą (sąnarių ir raumenų skausmą su karščiavimu).

Jeigu gydymo Yuvanci metu pastebite kurį nors iš šių požymių, **nedelsiant pasakykite gydytojui**.

Yuvanci gali sukelti anemiją (mažą raudonųjų kraujo ląstelių skaičių). Jei Jums pasireiškia bet koks iš toliau išvardytų simptomų, kurie gali rodyti anemiją, **pasakykite gydytojui**:

- svaigulys;
- nuovargis;
- bendras negalavimas;
- silpnumas;
- greitas širdies plakimas;
- palpitacijos (smarkus širdies plakimas, kuris gali būti greitas ar nereguliarus);
- blyškumas.

Prieš vartojant tabletes, pasakykite gydytojui, jei Jums yra:

- bet kokia kardiovaskulinė (širdies ir kraujagyslių) būklė, kita nei plaučių hipertenzija, įskaitant:
 - aortos ar mitralinio vožtuvo ligą (širdies vožtuvų sutrikimą, galintį paveikti kraujo tėkmę);
 - perikardo konstrikciją (būklę, kai perikardas (plėvė aplink širdį), sustandėja ir tai veikia normalų širdies darbą);
 - restriktinę ar kongestinę kardiomiopatiją (būklę, kai širdies raumuo sukieta ar susilpnėja ir dėl to širdis nebegali veiksmingai pumpuoti kraujo);

- kairiojo skilvelio disfunkciją (būklę, kai kairiajai širdies pusei sunku veiksmingai pumpuoti kraują į likusį kūną);
- aritmijas (nenormalų širdies ritmą);
- vainikinių kraujagyslių ligą (širdies ligą, kurią sukelia širdies raumenį aprūpinančių kraujų kraujagyslių susiaurėjimas ar užsikimšimas);
- nereguliuotą hipertenziją (nepakankamai sumažintą aukštą kraujospūdį);
- kraujospūdžio sutrikimas, toks kaip reikšmingas kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus arba kraujospūdis visuomet yra mažesnis nei normalus;
- bet kokia paveldima liga, sukelianti tinklainės (šviesai jautrios membranos, esančios akies užpakalinėje dalyje) pažeidimą;
- sunki kepenų liga;
- sunki inkstų liga.

Jei Jums yra inkstų sutrikimų, prieš vartodami Yuvanci pasitarkite su gydytoju. Gydomo Yuvanci metu Jums gali būti didesnė žemo kraujospūdžio ir anemijos rizika.

Plaučių venų okliuzinė liga (plaučių venų užsikimšimu) sergantiems pacientams vaistų nuo PAH, įskaitant Yuvanci, vartojimas gali sukelti plaučių edemą (skysčių susikaupimą plaučiuose). **Nedelsiant pasakykite gydytojui**, jeigu vartojant Yuvanci Jums atsiranda plaučių edemos požymių, pvz.,

- staigus ir reikšmingas dusulio sustiprėjimas;
- kosulys;
- nuovargis po fizinio krūvio;
- sunkumas kvėpuoti gulint.

Prieš vartodami Yuvanci **pasakykite gydytojui**, jei Jums yra kokių nors varpos deformacijų, tokių kaip:

- anguliacija, būklė, kai varpa pasidaro kreiva, galimai dėl kaverninės fibrozės (kai kurių varpos audinių surandėjimo);
- Peironi [*Peyronie*] liga, suaugusiems vyrams pasireiškianti būklė, kai susidaro juntama randinio audinio plokštelė ir dėl to varpa pasidaro kreiva;
- ar būklė, dėl kurios Jums gali pasireikšti priapizmas (užsitęsusi ir skausminga erekcija, galinti pasireikšti be lytinio stimuliavimo), tokia kaip raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas (pjautuvo pavidalo ląstelių anemija), kaulų čiulpų vėžys (dauginė mieloma) ar kraujo ląstelių vėžys (leukemija).

Jei gydymo Yuvanci metu patiriate 4 valandas ar ilgiau truncančią erekciją, **nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos**.

Vartojant tadafafilio ir FDE5 inhibitorių pasireiškė regėjimo sutrikimai ir staigus regėjimo praradimas. Jeigu gydymo metu Jums pasireiškė staigus regėjimo pablogėjimas ar praradimas, arba išsikreipė vaizdas ar jis pasidarė neryškus, Yuvanci vartojimą nutraukite ir **nedelsiant kreipkitės į gydytoją**.

Kai kuriems pacientams, vartojusiems tadafafilį, buvo pastebėta susilpnėjusi klausa arba staigus klausos netekimas. Nors nėra žinoma, ar reiškinys yra tiesiogiai susijęs su tadafafilium, jei jaučiate, kad klausa susilpnėjo ar staiga netekote klausos, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams šio vaisto neduokite, nes Yuvanci poveikis vaikams tirtas nebuvo.

Kiti vaistai ir Yuvanci

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

Yuvanci nevirtokite, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų vaistų:

- riociguatą (vaistą, kuris vartojamas PAH ir lėtinei tromboembolinei plaučių hipertenzijai gydyti);
- nitratų, tokių kaip nitroglicerinas, izosorbidas ir amilnitratas (esant krūtinės skausmui).

Pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jei vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų.

Vaistai, kurie gali sumažinti Yuvanci veiksmingumą, sumažindami Yuvanci kiekį kraujyje, įskaitant:

- jonažolės žolės vaistą (augalinį vaistą, vartojamą depresijai gydyti);
- fenitoiną ar karbamazepiną (vaistus, vartojamus epilepsijai gydyti);
- rifampiciną (antibiotiką, vartojamą infekcijoms gydyti).

Vaistai, kurie gali padidinti Yuvanci šalutinio poveikio reiškinių riziką, įskaitant:

- klaritromiciną, telitromiciną, ciprofloksaciną, eritromiciną (antibiotikus, kurie vartojami infekcijoms gydyti);
- ritonavirą, sakvinavirą (vartojamus ŽIV infekcijai gydyti);
- doksazosiną (vartojamą aukštam kraujospūdžiui gydyti ar esant prostatos problemoms);
- nefazodoną (vartojamą depresijai gydyti);
- ketokonazolą (išskyrus, kai jis naudojamas kaip šampūno sudėtinė dalis), flukonazolą, itraconazolą, mikonazolą, vorikonazolą (vaistus nuo grybelinių infekcijų);
- amjodaroną (širdies susitraukimų dažniui kontroliuoti);
- ciklosporiną (vartojamą siekiant išvengti organų atmetimo po transplantacijos);
- diltiazemą, verapamilį (aukštam kraujospūdžiui ir specifiniams širdies sutrikimams gydyti);
- prostacikliną ir panašius vaistus, tokius kaip epoprostenolis ir iloprostas (vartojamus PAH, plaučių randėjimui ir arterijų užsikimšimui gydyti).

Yuvanci vartojimas su maistu ir alkoholiu

Jei vartojate maisto papildą piperiną, jis gali pakeisti organizmo atsaką į kai kuriuos vaistus, įskaitant Yuvanci. Jei tai tinka Jums, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Geriant alkoholio, gali trumpam sumažėti kraujospūdis. Jeigu vartojate arba ketinate vartoti Yuvanci, negerkite daug alkoholio (daugiau kaip 5 alkoholio vienetų), nes tai gali padidinti svaigulio riziką atsistojus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Yuvanci vartoti nėštumo metu draudžiama, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Žr. 2 skyriuje poskyrį „Yuvanci vartoti draudžiama“.

- Jei galite pastoti, kol vartojate Yuvanci, turite naudoti patikimą gimstamumo kontrolės (kontracepcijos) metodą. Apie kontracepciją pasitarkite su gydytoju.
- Yuvanci nevirtokite, jei esate nėščia ar planuojate pastoti.
- Jei gydymo Yuvanci metu ar netrukus po Yuvanci vartojimo nutraukimo (per 1 mėnesį) pastojate ar manote, kad galbūt esate nėščia, **nedelsiant kreipkitės į gydytoją**.

Jei esate vaisinga moteris, gydytojas paprašys Jūsų prieš pradėdant vartoti Yuvanci ir kol vartosite Yuvanci reguliariai (kartą per mėnesį) atlikti nėštumo tyrimą.

Nežinoma, ar Yuvanci patenka į moters pieną. Vartodama Yuvanci nežindykite. Pasikalbėkite su savo gydytoju jei planuojate žindyti kūdikį. Žr. 2 skyriuje poskyrį „Yuvanci vartoti draudžiama“.

Vaisingumas

Yuvanci vyrams gali sumažinti spermatozoidų skaičių. Pasitarkite su gydytoju, jei planuojate susilaukti vaikų.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Yuvanci gali sukelti šalutinį poveikį, tokį kaip galvos skausmas ir žemas kraujospūdis (jie išvardyti 4 skyriuje), ir plaučių arterinės hipertenzijos simptomai taip pat gali sumažinti Jūsų gebėjimą vairuoti. Prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus, atidžiai pasitikrinkite, kaip Jūsų organizmas reaguoja į Yuvanci.

Yuvanci sudėtyje yra laktozės monohidrato ir natrio

- Yuvanci sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Yuvanci

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Yuvanci dozė yra viena 10 mg/40 mg tabletė, vartojama kartą per parą. Esant tam tikroms situacijoms Jūsų gydytojas gali nuspręsti pradėti gydymą mažesne 10 mg/20 mg doze, vartojama kartą per parą. Tai leidžia Jūsų organizmui priprasti prie naujo vaisto. Jei jį toleruojate, gydytojas padidins dozę iki vienos 10 mg/40 mg tabletės kartą per parą.

Nurykite visą tabletę užgerdami stikline vandens. Tabletės negalima kramtyti ar laužyti. Yuvanci galite vartoti su maistu arba be jo. Geriausia tabletę kasdien suvartoti tuo pačiu metu.

Ką daryti pavartojus per didelę Yuvanci dozę

Nedelsiant susisieki su gydytoju ar vaistininku. Jums gali pasireikšti 4 skyriuje aprašytas šalutinis poveikis.

Pamiršus pavartoti Yuvanci

Pamiršus pavartoti Yuvanci, dozę suvartokite vos prisiminę, toliau tabletes vartokite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Yuvanci

Yuvanci yra vaistas, kurį Jums reikės vartoti siekiant kontroliuoti PAH. Nenutraukite Yuvanci vartojimo, nebent tai sutarėte su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Toliau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai buvo pastebėti vartojant Yuvanci arba apie juos buvo pranešta anksčiau vartojant Yuvanci esančias veikliąsias medžiagas (macitentaną ar tadalafilį) ir kurie taip pat gali pasireikšti vartojant Yuvanci.

Jeigu Jums pasireiškia koks nors iš toliau išvardytų šalutinio poveikio reiškinių, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos:

- sunkios alerginės reakcijos (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);

- simptomai apima patinimą aplink akis, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės (ryklės) patinimą, kuris gali būti pavojingas gyvybei, jei gerklės patinimas blokuoja oro patekimą. Jei Jums gydymo Yuvanci metu pasireiškia koks nors iš šių simptomų, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos;
- krūtinės skausmas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
 - jeigu Jums Yuvanci vartojimo metu pasireiškia krūtinės skausmas, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos. Simptomams gydyti nevartokite nitrātų;
- priapizmas, užsitęsusi ir galimai skausminga erekcija, kuri gali atsirasti be lytinio stimuliavimo (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
 - jeigu gydymo Yuvanci metu Jums pasireiškia erekcija, trunkanti ilgiau kaip 4 valandas, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos;
- staigus regėjimo praradimas ar iškreiptas, blausus, neryškus centrinis matymas arba staiga pablogėjęs regėjimas (nežinoma, kaip dažnai žmonėms pasireiškia šie šalutinio poveikio reiškiniai);
 - jeigu gydymo Yuvanci metu Jums pasireiškia šie šalutinio poveikio reiškiniai, nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Edema / skysčio sulaikymas (patinimas), ypač kulkšnių ir pėdų.
- Galvos skausmas.
- Anemija (mažas raudonųjų kraujo ląstelių skaičius) ar sumažėjęs hemoglobino (baltymo raudonosiose kraujo ląstelėse, kurios organizme perneša deguonį) kiekis.
- Pykinimas (blogumas).
- Dispepsija (nevirškinimas).
- Pilvo skausmas.
- Diskomfortas (nemalonus pojūtis) pilve.
- Nazofaringitas (gerklės (ryklės) ir nosies uždegimas).
- Bronchitas (kvėpavimo takų uždegimas).
- Mialgija (raumenų skausmas).
- Nugaros skausmas.
- Kojų ir rankų skausmas.
- Veido ir kaklo paraudimas (odos paraudimas).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Vėmimas.
- Gastroezofaginio reflukso liga (rūgštaus skrandžio turinio atpylimas).
- Sinkopė (apalpimas).
- Migrena.
- Gripas.
- Šlapimo takų infekcija (kūno dalių, kurios surenka ir šalina šlapimą, infekcija).
- Kvėpavimo takų infekcija (kvėpavimo sistemos infekcija, infekcija krūtinėje ar nosyje, sinusuose ar gerklėje, peršalimas).
- Faringitas (gerklės [ryklės] uždegimas).
- Epistaksė (kraujavimas iš nosies).
- Palpitacijos (smarkus širdies plakimas, kuris gali būti greitas ar nereguliarus).
- Tachikardija (greitas širdies plakimas).
- Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, matomas atlikus tyrimus.
- Leukopenija (mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius).
- Trombocitopenija (mažas trombocitų, kraujo plokštelių, kurios padeda kraujui krešėti, skaičius kraujyje).
- Hipotenzija (mažas kraujospūdis).
- Neryškus matymas.
- Sustiprėjęs kraujavimas iš gimdos (susijęs su gimda).

- Išbėrimas.
- Padidėjęs jautrumas (alerginės reakcijos), įskaitant niežėjimą.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Traukuliai.
- Praeinaanti amnezija (praeinantis atminties praradimas).
- Staigi kardialinė (širdinė) mirtis (kai širdis netikėtai liaujasi plakusi, dėl to prarandama sąmonė ir ištinka mirtis).
- Urtikarija (dilgėlinė).
- Hiperhidrozė (per didelis prakaitavimas).
- Kraujavimas iš varpos.
- Hematospermija (kraujas sėkloje ir [arba] šlapime).
- Ūžesys (spengimas ausyse).
- Hematurija (kraujas šlapime).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Insultas.
- Miokardo infarktas (širdies priepuolis).
- Nestabili krūtinės angina (krūtinės skausmas).
- Skilvelinė aritmija (nenormalus širdies ritmas), kuri atsiranda apatinėse širdies kamerose.
- Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas (sunkus išbėrimas su pūslelėmis ir odos lupimusi, ypatingai aplink burną, nosį, akis ir lyties organus).
- Eksfoliacinis dermatitas (odos pleiskanojimas ir lupimasis).
- Tinklainės kraujagyslių okliuzija (kraujo krešulys akies kraujagyslėse, galintis sukelti neryškų matymą ar aklumą).
- Regėjimo lauko defektas (trūkumas).
- Staigus apkurtimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Yuvanci

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Yuvanci sudėtis

Veikliosios medžiagos yra macitentan ir tadafafilis.

Kiekvienoje 10 mg/20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano ir 20 mg tadafafilio.

Kiekvienoje 10 mg/40 mg plėvele dengtoje tabletėje 10 mg macitentano ir 40 mg tadafafilio.

Pagalbinės medžiagos yra:

Tabletės šerdis

Hidroksipropilceliuliozė

Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė (E463a)

Laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „Yuvanci sudėtyje yra laktozės monohidrato“)

Magnio stearatas (E470b)

Mikroskristalinė celiuliozė (E460i)

Polisorbatas 80 (E433)

Povidonas (E1201)

Karboksimetilkrakmolo natrio druska (žr. 2 skyrių „Yuvanci sudėtyje yra natrio“)

Natrio laurilsulfatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Laktozė monohidratas

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas (E1518)

Talkas (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg plėvelė dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E172) ir geltonojo geležies oksido (E172).

Yuvanci išvaizda ir kiekis pakuotėje

Yuvanci 10 mg/20 mg plėvelė dengtos tabletės yra rožinės, pailgos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „MT“, o kitoje - „1020“. Yuvanci 10 mg/20 mg tiekiamas po 30 × 1 plėvelė dengtų tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias aliuminio lizdines plokšteles su integruotu sausikliu.

Yuvanci 10 mg/40 mg plėvelė dengtos tabletės yra baltos ar beveik baltos, pailgos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „MT“, o kitoje - „1040“. Yuvanci 10 mg /40 mg tiekiamas po 30 × 1 plėvelė dengtų tablečių, supakuotų į perforuotas dalomąsias aliuminio lizdines plokšteles su integruotu sausikliu.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <{MMMM m. {mėnesio} mėn.}>.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu> <ir {Valstybės narės institucijos pavadinimas (nuoroda)} tinklalapyje>.