

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalkotās tabletes

Yuvanci 10 mg/40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg macitentāna (*macitentanum*) un 20 mg tadalafila (*tadalafilum*).

Yuvanci 10 mg/40 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg macitentāna (*macitentanum*) un 40 mg tadalafila (*tadalafilum*).

Palīgviela(-as) ar zināmu iedarbību

Katra 10 mg/20 mg apvalkotā tablete satur aptuveni 147 mg laktozes (monohidrāta formā).

Katra 10 mg/40 mg apvalkotā tablete satur aptuveni 253 mg laktozes (monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalkotās tabletes

Sārtas, iegarenas, 13 mm × 6 mm lielas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “1020” vienā pusē un “MT” otrā pusē.

Yuvanci 10 mg/40 mg apvalkotās tabletes

Baltas līdz gandrīz baltas, iegarenas, 15 mm × 7 mm lielas apvalkotās tabletes ar iespaidumu “1040” vienā pusē un “MT” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Yuvanci ir paredzēts kā aizstājterapijas līdzeklis II-III PVO funkcionālās klases (FK) pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ilgstošai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar macitentāna un tadalafila kombināciju, šīs zāles vienlaikus lietojot atsevišķu tablešu veidā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst uzsākt un kontrolēt tikai ārsts, kuram ir pieredze PAH ārstēšanā.

Devas

Yuvanci ieteicamā deva ir viena 10 mg/40 mg tablete iekšķīgi vienu reizi dienā.

- Pacientiem, kuri pašlaik ārstējas, lietojot atsevišķas 10 mg macitentāna un 40 mg tadalafile tabletes, būs jālieto Yuvanci 10 mg/40 mg tabletes.
- Pacientiem, kuri pašlaik ārstējas, lietojot atsevišķas 10 mg macitentāna un 20 mg tadalafile tabletes, būs jālieto Yuvanci 10 mg/20 mg tabletes. Atkarībā no panesamības šo devu var palielināt līdz 10/40 mg vienu reizi dienā.

Yuvanci katru dienu jālieto aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Izlaista deva

Ja pacients ir izlaidis Yuvanci devu, pacientam tā jālieto pēc iespējas drīzāk, un pēc tam nākamā deva jālieto ierastajā plānotajā laikā. Ja ir izlaista deva, pacients nedrīkst lietot divas devas vienlaicīgi.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Yuvanci nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Yuvanci ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un ar cirozi vai bez tās (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai ar klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu aminotransferāžu līmeni, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu ($> 3 \times \text{NAR}$) (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Yuvanci drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes nav sadalāmas un tās ir jānorij nesasmalcinātā veidā, uzdzertot ūdeni, neatkarīgi no uztura. Salaušanas un sabēršanas ietekme nav pētīta.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret kādu no aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Akūts miokarda infarkts pēdējo 90 dienu laikā.
- Grūtniecība (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto uzticamus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un ar cirozi vai bez tās (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
- Aknu aminotransferāžu (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīna aminotransferāzes (ALAT) $> 3 \times \text{NAR}$) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).
- Smaga hipotensija ($<90/50$ mmHg).

- Lietošana vienlaicīgi ar nitrātiem vai guanilāta ciklāzi stimulējošiem līdzekļiem (piemēram, riociguatu, skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacientiem, kuriem anamnēzē ir nearerītiska priekšēja išēmiska optiska neiropātija (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy; NAION*).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbība

Aknu aminotransferāžu (ASAT un ALAT) līmeņa paaugstināšanās ir bijusi saistīta ar PAH un endotelīna receptoru antagonistiem (ERA, skatīt 4.8. apakšpunktu). Yuvanci ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir smagi aknu darbības traucējumi ar cirozi vai bez tās (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai paaugstināts aknu aminotransferāžu līmenis vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas ($> 3 \times \text{NAR}$). Pirms Yuvanci lietošanas uzsākšanas ir jāveic aknu enzīmu testi (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Jākontrolē, vai pacientiem nerodas aknu bojājuma pazīmes un vienu reizi mēnesī ieteicams kontrolēt ALAT un ASAT. Ja rodas noturīga, neizskaidrojama, klīniski nozīmīga aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās, vai ja paaugstināšanās ir vienlaicīgi ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos $> 2 \times \text{NAR}$ vai arī vienlaicīgi ir aknu bojājuma klīniskie simptomi (piemēram, dzelte), Yuvanci lietošana ir jāpārtrauc.

Yuvanci lietošanas atsākšanu pēc aknu enzīmu līmeņa normalizēšanās var apsvērt pacientiem, kuriem nav bijuši aknu bojājuma klīniskie simptomi. Ieteicama hepatologa konsultācija.

Lietošana sievietēm reproduktīvā vecumā

Yuvanci lietošanu sievietēm reproduktīvā vecumā drīkst sākt tikai tad, kad ir apstiprināta grūtniecības neesamība, ir sniegti atbilstoši ieteikumi par kontracepciju un tiek lietota uzticama kontracepcija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu). Sievietēm 1 mēnesi pēc Yuvanci lietošanas pārtraukšanas nedrīkst pieļaut grūtniecības iestāšanos. Lai varētu agrīni diagnosticēt grūtniecību, ārstēšanas laikā ar Yuvanci vienu reizi mēnesī ieteicams veikt grūtniecības testu.

Hemoglobīna koncentrācija

Endotelīna receptoru antagonistu (ERA), tai skaitā macitentāna lietošana ir bijusi saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Placebo kontrolētos pētījumos ar macitentānu saistītā hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās nebija progresējoša, tā stabilizējās pēc pirmajām 4-12 terapijas nedēļām un saglabājās stabila ilgstošas ārstēšanas laikā. Lietojot macitentānu un citus ERA, ir saņemti ziņojumi par anēmijas gadījumiem, kuru dēļ nepieciešama asins šūnu transfūzija. Pacientiem ar smagu anēmiju nav ieteicams sākt Yuvanci lietošanu. Pirms Yuvanci lietošanas uzsākšanas ieteicams noteikt hemoglobīna koncentrāciju, un šīs pārbaudes ārstēšanas laikā ieteicams atkārtot atbilstoši klīniskai nepieciešamībai.

Venookluzīva plaušu slimība

Lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnus) pacientiem ar venookluzīvu plaušu slimību, ir saņemti ziņojumi par plaušu tūskas gadījumiem. Līdz ar to, ja pacientiem ar PAH Yuvanci lietošanas laikā rodas plaušu tūska, jāapsver venookluzīvas plaušu slimības iespējamība. Tā kā klīnisku datu par Yuvanci lietošanu pacientiem ar venookluzīvu slimību nav, Yuvanci lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama.

Redze

Saistībā ar tadalafila un citu PDE5 inhibitoru lietošanu ir saņemti ziņojumi par redzes traucējumiem, tai skaitā par centrālu serozu horioretinopātiju (CSHR) un *NAION* gadījumiem. Vairumā gadījumu CSHR izzuda spontāni pēc tadalafila lietošanas pārtraukšanas. Attiecībā uz *NAION* novērojumu datu

analīzes liecina par paaugstinātu *NAION* risku vīriešiem ar erektilo disfunkciju pēc tadalafile vai citu PDE5 inhibitoru iedarbības. Visiem pacientiem, kuri lieto Yuvanci, jānorāda, ka pēkšņa redzes defekta, redzes asuma pasliktināšanās un/vai redzes traucējumu gadījumā ir nekavējoties jāpārtrauc Yuvanci lietošana un jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti, kuriem bija diagnosticēti pārmantoti deģeneratīvi tīklenes bojājumi, tai skaitā pigmentozs retinīts, netika iekļauti klīniskajos pētījumos, un šo zāļu lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

Dzirdes pasliktināšanās vai pēkšņs dzirdes zudums

Ir saņemti ziņojumi par pēkšņu dzirdes zudumu pēc tadalafile lietošanas. Lai gan dažos gadījumos bija citi riska faktori (piemēram, vecums, cukura diabēts, hipertensija, dzirdes zudums anamnēzē un ar to saistītas saistaudu slimības), pacientiem jāiesaka pēkšņas dzirdes pasliktināšanās vai pēkšņa dzirdes zuduma gadījumā nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības.

Priapisms un dzimumlocekļa anatomiska deformācija

Ir saņemti ziņojumi par priapismu ar PDE5 inhibitoriem ārstētiem vīriešiem. Pacientiem, kuriem ir 4 stundas ilga vai ilgāka erekcija, jānorāda nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības. Ja priapisms netiek nekavējoties ārstēts, var rasties dzimumlocekļa audu bojājumi un neatgriezenisks potences zudums. Yuvanci piesardzīgi jālieto pacientiem ar anatomisku dzimumlocekļa deformāciju (piemēram, angulāciju, kavernožu fibrozi vai Peironi slimību) un pacientiem, kuriem ir tādas slimības, kas var radīt noslieci uz priapismu (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikoze).

Nieru darbības traucējumi

Nav pieredzes par Yuvanci lietošanu pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, tādēļ Yuvanci nav ieteicams lietot šajā populācijā. Yuvanci nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem macitentanā lietošanas laikā var būt lielāks hipotensijas un anēmijas risks, tādēļ Yuvanci lietošanas laikā ir jāapsver asinsspiediena un hemoglobīna līmeņa kontrole.

Mijiedarbība

No Yuvanci lietošanas ir jāizvairās pacientiem, kuri ilgstoši lieto spēcīgus CYP3A4 induktorus, un tā nav ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus. Lietojot Yuvanci vienlaicīgi ar mērenu CYP3A4 un CYP2C9 inhibitoru, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kardiovaskulārās sistēmas patoloģijas

Yuvanci nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem ir kāda no turpmāk minētajām kardiovaskulārajām slimībām, jo nav klīnisku datu.

- Klīniski nozīmīga aortālā un mitrālā vārstuļa slimība;
- perikarda konstrikcija;
- restriktīva vai sastrēguma kardiomiopātija;
- nozīmīga kreisā kambara disfunkcija;
- dzīvībai bīstamas aritmijas;
- simptomātiska koronāro artēriju slimība;
- nekontrolēta hipertensija.

Tadalafilem piemīt sistēmiskas asinsvadu paplašinošas īpašības, kas var izraisīt pārejošu asinsspiediena pazemināšanos. Ārstiem rūpīgi jāapsver, vai šāda asinsvadu paplašinoša iedarbība nevar radīt nelabvēlīgu ietekmi uz pacientiem, kuriem ir noteiktas pamatslimības, piemēram, smaga kreisā kambara izplūdes daļas obstrukcija, šķidruma deficīts, autonomiska hipotensija vai hipotensija miera stāvoklī.

Pacientiem, kuri lieto alfa₁ blokatorus, tadalafile vienlaicīga lietošana dažos gadījumos var izraisīt simptomātisku hipotensiju. Tādēļ Yuvanci un doksazosīna kombinācija nav ieteicama.

Pētījuma A DUE dubultmaskētajā daļā viena mēneša laikā pēc Yuvanci lietošanas uzsākšanas par 65 gadiem vecākiem, iepriekš ar PAH specifiskām zālēm neārstētiem pacientiem tika ziņots par sirds mazspējas epizodēm (n=4). Divos gadījumos no četriem tās pārgāja ārstēšanas laikā, bet divos gadījumos ārstēšana tika pārtraukta citu blakusparādību dēļ [pirmreizēji bija diagnosticēta pulmonāla venookluzīva slimība (tikai saskaņā ar pētījuma protokolu) un anēmija].

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Yuvanci satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz Yuvanci

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Spēcīgi CYP3A4 induktori, tai skaitā rifampicīns, divšķautņu asinszāle, karbamazepīns un fenitoīns var samazināt Yuvanci efektivitāti. Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar Yuvanci.

Rifampicīns (600 mg dienā) par 79 % samazināja macitentāna iedarbību līdzsvara koncentrācijā, bet neietekmēja aktīvā metabolīta iedarbību.

Rifampicīns (600 mg dienā) samazināja tadalafile AUC par 88 % un C_{max} par 46 %, salīdzinot ar AUC un C_{max} vērtībām tikai tadalafile (10 mg) lietošanas gadījumā.

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Yuvanci lietošana kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, nefazodonu, ritonavīru un sahinavīru nav ieteicama.

Ketokonazols (400 mg vienu reizi dienā) macitentāna iedarbību palielināja aptuveni 2 reizes. Macitentāna aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 26 %.

Ketokonazols (200 mg dienā) tadalafile (10 mg) vienas devas iedarbību (AUC) palielināja 2 reizes un C_{max} paaugstināja par 15 %, salīdzinot ar AUC un C_{max} vērtībām, lietojot tikai tadalafile.

Ketokonazols (400 mg dienā) palielināja tadalafile (20 mg) vienas devas iedarbību (AUC) 4 reizes un C_{max} par 22 %.

Ritonavīrs (200 mg divas reizes dienā), kas ir CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 inhibitors, palielināja tadalafile (20 mg) vienas devas iedarbību (AUC) 2 reizes un neizraisīja C_{max} izmaiņas.

Ritonavīrs (500 mg vai 600 mg divas reizes dienā) palielināja tadalafile (20 mg) vienas devas iedarbību (AUC) par 32 % un pazemināja C_{max} par 30 %.

Divkārsi mēreni CYP3A4 un CYP2C9 inhibitori

Lietojo Yuvanci vienlaicīgi ar mēreniem divkārsiem CYP3A4 un CYP2C9 inhibitoriem (piemēram, flukonazolu un amiodaronu), jāievēro piesardzība.

Pamatojoties uz fizioloģisku farmakokinētikas (*physiologically-based pharmacokinetic; PBPK*) modelēšanu, mērena divkārsa CYP3A4 un CYP2C9 inhibitora flukonazola 400 mg dienas deva macitentāna iedarbību var palielināt aptuveni 3,8 reizes. Taču netika novērotas klīniski nozīmīgas

macitentāna aktīvā metabolīta iedarbības izmaiņas. Jāņem vērā ar šādu modelēšanu saistītā nenoteiktība.

Mērenu CYP3A4 inhibitoru un mērenu CYP2C9 inhibitoru vienlaicīga lietošana

Mērens CYP3A4 inhibitors (piemēram, ciprofloksacīns, ciklosporīns, diltiazems, eritromicīns, verapamils) un mērens CYP2C9 inhibitors (piemēram, mikonazols un piperīns) vienlaicīgi ar Yuvanci jālieto piesardzīgi.

Lietošana vienlaicīgi ar mēreniem CYP3A inhibitoriem

Kombinēts CYP3A4 un OATP inhibitors ciklosporīns A (100 mg divas reizes dienā) *in vivo* pētījumos līdzsvara koncentrācijā neizraisīja klīniski nozīmīgas macitentāna un tā aktīvā metabolīta iedarbības izmaiņas.

Yuvanci ietekme uz citām zālēm

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

In vivo pētījumos 10 mg macitentāna vienu reizi dienā neietekmēja perorālo kontracepcijas līdzekļu (1 mg noretisterona un 35 µg etinilestradiola) farmakokinētiku. Līdzsvara koncentrācijā tadafils (40 mg vienu reizi dienā) palielināja etinilestradiola iedarbību (AUC) par 26 % un paaugstināja C_{max} par 70 %, relatīvi salīdzinot ar perorālā kontracepcijas līdzekļa lietošanu vienlaicīgi ar placebo. Statistiski nozīmīga tadafila ietekme uz levonorgestrelu netika konstatēta, kas liecina, ka etinilestradiola ietekme ir saistīta ar tadafila izraisīto sulfācijas inhibīciju zarnās. Šīs atrades klīniskā nozīme nav skaidra, taču Yuvanci lietotājiem obligāti jāizmanto uzticama kontracepcija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Terbutalīns

Lietojot iekšķīgi terbutalīnu, sagaidāma līdzīga AUC un C_{max} palielināšanās kā etinilestradiola lietošanas gadījumā, iespējams tādēļ, ka tadafils inhibē sulfāciju zarnās. Šīs atrades klīniskā nozīmība nav skaidra.

CYP1A2 substrāti (piemēram, teofilīns)

Lietojot 10 mg tadafila kopā ar teofilīnu (neselektīvu fosfodiesterāzes inhibitoru), farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota. Vienīgā farmakodinamiskā ietekme bija neliela sirdsdarbības ātruma palielināšanās (par 3,5 sitieniem minūtē).

CYP2C9 substrāti (piemēram, R varfarīns)

Vairākas macitentāna devas, lietojot pa 10 mg vienu reizi dienā, neietekmēja S-varfarīna (CYP2C9 substrāts) vai R-varfarīna (CYP3A4 substrāts) iedarbību pēc vienas varfarīna 25 mg devas lietošanas. Macitentāns neietekmēja varfarīna farmakodinamisko ietekmi uz starptautisko normalizēto koeficientu (INR). Varfarīns neietekmēja macitentāna un tā aktīvā metabolīta farmakokinētiku. Tadafils (10 mg un 20 mg) neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz S-varfarīna vai R-varfarīna iedarbību (AUC), tadafils neietekmēja arī varfarīna izraisītās prototrombīna laika izmaiņas un nepalielināja acetilsalicilskābes izraisīto asinstece laika pagarināšanos.

P glikoproteīna substrāti (piemēram, digoksīns)

Tadafils (40 mg vienu reizi dienā) neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz digoksīna (P-gp substrāta) farmakokinētiku.

Zāles, kas ir krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts

In vivo pētījumos 10 mg macitentāna vienu reizi dienā neietekmēja zāļu, kas ir BCRP substrāts (1 mg riociguata; 10 mg rosuvastatīna), farmakokinētiku.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Nitrāti

Klīniskajos pētījumos netika pierādīts, ka tadalafilis (5 mg, 10 mg un 20 mg) pastiprina nitrātu hipotensīvo iedarbību. Šī mijiedarbība turpinājās vairāk nekā 24 stundas un 48 stundas pēc pēdējās tadalafila devas lietošanas tā vairs nebija konstatējama. Tādēļ Yuvanci lietošana pacientiem, kuri lieto kādu organiskā nitrāta formu, piemēram, nitroglicerīnu, izosorbīdu un amilnitrātu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Riociguats

Klīniskajos pētījumos tika pierādīts, ka riociguats pastiprina PDE5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Pierādījumu par kombinācijas labvēlīgu klīnisku ietekmi pētītajā populācijā nav. Riociguata lietošana vienlaicīgi ar PDE5 inhibitoriem, tai skaitā tadalafilu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Antihipertensīvie līdzekļi (tai skaitā kalcija kanālu blokatori)

Doksazosīna (4 mg un 8 mg dienā) un tadalafila (5 mg dienas deva un 20 mg vienreizēja deva) vienlaicīga lietošana izraisa šī alfa blokatora asinsspiedienu pazeminošās iedarbības nozīmīgu pastiprināšanos. Šī ietekme saglabājas vismaz 12 stundas un var izraisīt simptomus, tai skaitā sinkopi. Tādēļ šāda kombinācija nav ieteicama.

Mijiedarbības pētījumos, kas veikti ar ierobežotu skaitu veselu brīvprātīgo, alfuzosīnam un tamsulosīnam šāda ietekme netika konstatēta.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem antihipertensīvus līdzekļus, 20 mg tadalafila var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos, kas (izņemot doksazosīna lietošanu, skat. iepriekš) parasti ir neliela un nav klīniski nozīmīga.

Alkohols

Lietošana vienlaicīgi ar tadalafilu (10 mg vai 20 mg) neietekmēja alkohola koncentrāciju. Turklāt pēc lietošanas vienlaicīgi ar alkoholu tadalafila koncentrācijas izmaiņas netika konstatētas. Tadalafilis (20 mg) nepastiprināja alkohola (0,7 g/kg jeb aptuveni 180 ml 40 % alkohola [degvīna] 80 kg smagam vīrietim) izraisīto vidējā asinsspiediena pazemināšanos, bet dažām pētāmām personām tika novērots posturāls reibonis un ortostātiska hipotensija. Pacientiem jābūt informētiem par šīm iespējamām blakusparādībām. Tadalafilis (10 mg) nepastiprināja alkohola ietekmi uz kognitīvo funkciju.

Prostaciklīns un tā analogi, piemēram, epoprostenols vai iloprosts

Kontrolētos klīniskos pētījumos vienlaikus ar prostaciklīnu vai tā analogiem lietota Yuvanci efektivitāte un drošums nav vērtēts, tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība.

Zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai

Tadalafila un citu FDE-5 inhibitoru vai erektilās disfunkcijas ārstēšanai paredzēto zāļu kombināciju lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta. Pacientiem jāiesaka šādas zāles nelietot vienlaikus ar Yuvanci.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Yuvanci lietošanu sievietēm reproduktīvā vecumā drīkst sākt tikai tad, kad ir apstiprināta grūtniecības neesamība, ir sniegti atbilstoši ieteikumi par kontracepciju un tiek lietota uzticama kontracepcija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Sievietēm 1 mēnesi pēc Yuvanci lietošanas pārtraukšanas nedrīkst

iestāties grūtniecība. Lai varētu agrīni diagnosticēt grūtniecību, ārstēšanas laikā ar Yuvanci vienu reizi mēnesī ieteicams veikt grūtniecības testu.

Yuvanci ir kontrindicēts sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto uzticamus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Datu par Yuvanci lietošanu grūtniecēm nav.

Nav datu par macicentāna lietošanu grūtniecēm. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi ar macitentānu liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem vēl nav zināms.

Dati par tadafila lietošanu grūtniecēm nav pietiekami.

Yuvanci ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Yuvanci aktīvās vielas izdalās mātes pienā. Par dzīvniekiem pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģiskie dati liecina par macitentāna izdalīšanos pienā. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt.

Yuvanci ir kontrindicēts krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīriešu fertilitāte

Pēc ārstēšanas ar macitentānu vīrišķā dzimuma dzīvniekiem tika novērota sēklinieku kanāliņu atrofija (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto ERA, ir novērota spermatozoīdu skaita samazināšanās. Tāpat kā citi ERA, macitentāns var nelabvēlīgi ietekmēt spermatoģenēzi vīriešiem.

Divu tadafila klīnisko pētījumu rezultāti neliecina par cilvēka fertilitātes traucējumiem, lai gan dažiem vīriešiem tika novērota spermatozoīdu koncentrācijas pazemināšanās.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Yuvanci nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr var rasties nevēlamas blakusparādības (piemēram, galvassāpes, hipotensija), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas pacientiem ir jāzina, kāda ir viņu reakcija uz Yuvanci.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Saskaņā ar kombinētā dubultmaskētā/atklātā pētījuma A DUE datiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas radās ar Yuvanci ārstētajiem pacientiem, bija anēmija/hemoglobīna līmeņa pazemināšanās (22,2 %), tūska/šķidruma aizture (17,3 %) un galvassāpes (14,1 %). Šajā pētījumā visbiežākā nevēlamā blakusparādība bija anēmija (1,1 % jeb diviem pacientiem), un nākamās visbiežākās blakusparādības bija sirdsklauves, hipotensija, asiņošana starp menstruācijām, tūska/šķidruma aizture un gripa (ziņots, ka katra blakusparādība ir bijusi vienam pacientam jeb 0,5 % pacientu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk aprakstītās drošuma īpašības pamato dati par Yuvanci un tā atsevišķo sastāvdaļu macitentāna un tadalafila zināmās drošuma īpašības.

Dati par Yuvanci drošumu PAH slimniekiem ir iegūti dubultmaskētā, ar aktīvām zālēm kontrolētā 3. fāzes klīniskā pētījumā A DUE un šī pētījuma atklātā pagarinājumā. Yuvanci bija saņēmuši kopumā 185 pacienti, un Yuvanci iedarbības ilguma mediāna bija 59,9 nedēļas.

Zināmās macitentāna un tadalafila izraisītās nevēlamās blakusparādības, kas nav novērotas pētījumā A DUE, ir norādītas 1. tabulā, pamatojoties uz informāciju par šo zāļu atsevišķo sastāvdaļu macitentāna un tadalafila lietošanu.

Sarakstā iekļautās nevēlamās blakusparādības ir sistematizētas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar Yuvanci, macitentānu un/vai tadalafilu ārstētiem PAH slimniekiem novērotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēma	Nevēlamās blakusparādības	Biežums ^a
Infekcijas un infestācijas	Bronhīts ^b	Ļoti bieži
	Gripa	Bieži
	Urīnceļu infekcija	Bieži
	Augšējo elpceļu infekcija	Bieži
	Faringīts ^b	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija/hemoglobīna līmeņa pazemināšanās ^c	Ļoti bieži
	Leikopēnija	Bieži
	Trombocitopēnija ^a	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība ^a (tajā skaitā nieze ^d)	Bieži
	Angioedēma ^a	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Ģībonis	Ļoti bieži
	Migrēna ^a	Bieži
	Krampji ^e	Retāk
	Pārejoša amnēzija ^e	Retāk
	Insults ^e (tajā skaitā asiņošanas gadījumi)	Nav zināms ^f
Acu bojājumi	Redzes miglošanās	Bieži
	Nearerītiska išēmiska priekšējās kameras redzes nerva neiropātija (NAION) ^e	Nav zināms ^f
	Tīklenes asinsvadu aizsprostošanās ^e	Nav zināms ^f
	Redzes lauka defekts ^e	Nav zināms ^f
	Centrāla seroza horioretinopātija ^e	Nav zināms ^f
Ausu un labirinta bojājumi	Troksnis ausīs ^e	Retāk
	Pēkšņs dzirdes zudums ^e	Nav zināms ^f
Sirds funkcijas traucējumi	Sirdsklauves	Bieži
	Tahikardija ^a	Bieži
	Pēkšņa kardiāla nāve ^e	Retāk
	Miokarda infarkts ^e	Nav zināms ^f
	Nestabila stenokardija ^e	Nav zināms ^f
	Kambaru aritmija ^e	Nav zināms ^f
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums ^{a, g}	Ļoti bieži
	Hipotensija	Bieži

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Nazofaringīts ^a (tajā skaitā deguna aizlikums, deguna blakusdobumu aizsprostojums un iesnas)	Ļoti bieži
	Deguna asiņošana	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša ^a	Ļoti bieži
	Dispepsija ^a	Ļoti bieži
	Diskomforta sajūta vēderā ^a	Ļoti bieži
	Sāpes vēderā ^a	Ļoti bieži
	Vemšana	Bieži
	Gastroezofageālā atvēršanās slimība	Bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Bieži
	Nātrene ^c	Retāk
	Hiperhidroze ^c	Retāk
	Stīvensa-Džonsona sindroms ^e	Nav zināms ^f
	Eksfoliatīvs dermatīts ^e	Nav zināms ^f
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu sāpes ^a	Ļoti bieži
	Muguras sāpes ^a	Ļoti bieži
	Sāpes ekstremitātēs ^a	Ļoti bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hematūrija ^e	Retāk
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Pastiprināta dzemdes asiņošana ^h	Bieži
	Priapisms ^e	Retāk
	Dzimumlocekļa asiņošana ^e	Retāk
	Hematospermija ^e	Retāk
	Ieilgusi erekcija ^e	Nav zināms ^f
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Tūska ⁱ	Ļoti bieži
	Šķidruma aizture ⁱ	Ļoti bieži
	Sejas pietūkums	Bieži
	Sāpes krūškurvī	Bieži

- ^a Ja viena un tā pati nevēlamā blakusparādība bija novērota vairāk nekā vienām zālēm (t.i., macitentānam, tadafilam un Yuvanci), ir norādīta lielākā biežuma kategorija.
- ^b Nav novērots, lietojot Yuvanci dubultmaskētā pētījumā, bet ir ziņots saistībā ar macitentāna monoterapiju.
- ^c Ietver anēmiju, dzelzs deficīta anēmiju, hroniskas slimības izraisītu anēmiju, pazeminātu hemoglobīna līmeni, normohromu anēmiju, pancitopēniju, asins zuduma izraisītu anēmiju un mielofibrozi.
- ^d Lietojot macitentānu, nieze tika novērota ar biežumu "retāk".
- ^e Nav novērots, lietojot Yuvanci dubultmaskētā pētījumā, bet ir ziņots saistībā ar tadafila monoterapiju.
- ^f Notikumi nav ziņoti reģistrācijas pētījumos un, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, biežumu nav iespējams aprēķināt. Šīs nevēlamās blakusparādības tabulā ir iekļautas, pamatojoties uz pēcreģistrācijas periodā vai klīniskā pētījumā iegūtiem datiem, lietojot tadafilu erektilās disfunkcijas ārstēšanai.
- ^g Ietver pietvīkumu un karstuma viļņus.
- ^h Ietver smagu menstruālu asiņošanu, asiņošanu starp menstruācijām, polimenorāģiju un asiņošanu no maksts. Biežums noteikts, pamatojoties uz iedarbību sievietēm.
- ⁱ Ietver perifēru tūsku, perifēru pietūkumu, vispārēju tūsku, pietūkumu, kaulu smadzeņu tūsku, šķidruma aizturi, locītavu pietūkumu, tūsku, hipervolemiju un perikarda izsvīdumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipotensija

Saistībā ar ERA, tai skaitā macitentāna lietošanu ir radusies hipotensija. Pētījuma A DUE dubultmaskētajā periodā par Yuvanci lietošanu pacientiem ar PAH, hipotensijas sastopamība bija 7,5 % Yuvanci grupā; ziņojumi par hipotensijas epizodēm macitentāna un tadafila monoterapijas grupās netika saņemti. Yuvanci izraisītas hipotensijas sastopamība kombinētā dubultmaskētā/atklātā pētījuma laikā bija 6,5 %.

Ilgstošā dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN par macitentāna lietošanu pacientiem ar PAH, par hipotensiju tika ziņots 7,0 % un 4,4 % pacientu, kuri lietoja attiecīgi 10 mg macitentāna monoterapijas un placebo grupās.

Tūska/šķidrums aizture

Saistībā ar ERA, tai skaitā macitentāna lietošanu ir radusies tūska/šķidrums aizture. Pētījuma A DUE dubultmaskētajā periodā par Yuvanci lietošanu pacientiem ar PAH, tūskas/šķidrums aiztures sastopamība bija 20,6 %, 14,3 % un 15,9 % attiecīgi Yuvanci, macitentāna un tadalafile monoterapijas grupās. Yuvanci izraisītas tūskas/šķidrums aiztures sastopamība kombinētā dubultmaskētā/atklātā pētījuma laikā bija 17,3%.

Pētījumā SERAPHIN ar tūska saistītu nevēlamo notikumu sastopamība macitentāna 10 mg monoterapijas grupā un placebo grupā bija attiecīgi 21,9 % un 20,5 %.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Aknu aminotransferāzes

Yuvanci pētījuma A DUE dubultmaskētajā periodā PAH slimniekiem aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$ sastopamība Yuvanci un tadalafile grupās bija attiecīgi 1,0 % un 4,5 %. Macitentāna grupā aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$ netika novērota. Pēc Yuvanci lietošanas kombinētajā dubultmaskētajā/atklātā fāzē aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$ sastopamība bija 3,4 %, un aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 8 \times \text{NAR}$ sastopamība bija 1,1 %.

Pētījumā SERAPHIN aminotransferāžu (ALAT/ASAT) līmeņa paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$ sastopamība bija 3,4 %, lietojot 10 mg macitentāna monoterapijā, un 4,5 %, lietojot placebo. Paaugstinājums $> 5 \times \text{NAR}$ tika konstatēts 2,5 % pacientu, lietojot 10 mg macitentāna monoterapijā, salīdzinot ar 2,5 % pacientu, kuri lieto placebo.

Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās un anēmija

Yuvanci pētījuma A DUE dubultmaskētajā periodā PAH slimniekiem anēmijas sastopamība Yuvanci, macitentāna un tadalafile grupās bija attiecīgi 18,7 %, 2,9 % un 2,3 %. Pēc Yuvanci lietošanas hemoglobīna sākotnējās koncentrācijas vidējā samazināšanās līdz 16. nedēļas beigām bija vairāk izteikta nekā pēc macitentāna un tadalafile lietošanas: tā samazinājās par 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) un 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) pēc attiecīgi Yuvanci, macitentāna un tadalafile lietošanas. Pētījuma kombinētajā dubultmaskētajā/atklātā fāzē ārstēšana ar Yuvanci līdz 47. nedēļas beigām 106 pacientiem bija saistīta ar hemoglobīna vidējās sākotnējās koncentrācijas samazināšanos par 0,95 g/dl (0,59 mmol/l).

Pētījumā SERAPHIN salīdzinājumā ar placebo lietošanu monoterapija ar 10 mg macitentāna devām bija saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos vidēji par 1 g/dl (0,69 mmol/l).

Leikocīti

Yuvanci pētījuma A DUE dubultmaskētajā periodā PAH slimniekiem leikocītu sākotnējā skaita vidējā samazināšanās līdz 16. nedēļas beigām pēc Yuvanci lietošanas bija vairāk izteikta nekā pēc macitentāna un tadalafile lietošanas: par līdz $1,4 \times 10^9/l$ Yuvanci un $0,5 \times 10^9/l$ macitentāna un tadalafile grupās. Pētījuma kombinētajā dubultmaskētajā/atklātā fāzē ārstēšana ar Yuvanci līdz 47. nedēļas beigām 106 pacientiem bija saistīta ar leikocītu sākotnējā vidējā skaita samazināšanos par $1,2 \times 10^9/l$.

Pētījumā SERAPHIN macitentāna lietošana pa 10 mg monoterapijā bija saistīta ar vidējā leikocītu skaita samazināšanos no pētījuma sākuma par $0,7 \times 10^9/l$, bet ar placebo ārstētiem pacientiem izmaiņas netika konstatētas.

Trombocīti

Yuvanci pētījuma A DUE dubultmaskētajā periodā PAH slimniekiem trombocītu sākotnējais skaits līdz 16. nedēļas beigām bija samazinājies līdz $16,2 \times 10^9/l$ Yuvanci grupā salīdzinājumā ar $19,3 \times 10^9/l$ un $5,6 \times 10^9/l$ attiecīgi macitentāna un tadafila grupās. Pētījuma kombinētajā dubultmaskētajā/atklātā fāzē ārstēšana ar Yuvanci līdz 47. nedēļas beigām 104 pacientiem bija saistīta ar trombocītu sākotnējā vidējā skaita samazināšanos par $16,6 \times 10^9/l$.

Pētījumā SERAPHIN macitentāna lietošana pa 10 mg monoterapijā bija saistīta ar vidējā trombocītu sākotnējā skaita samazināšanos par $17 \times 10^9/l$, salīdzinot ar vidējo samazinājumu par $11 \times 10^9/l$ ar placebo ārstētiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakta informāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veselām pētāmām personām macitentāns ir lietots līdz 600 mg lielā vienreizējā devā. Tika novērotas tādas nevēlamās blakusparādības kā galvassāpes, slikta dūša un vemšana. Veselām pētāmām personām tadafils ir lietots līdz 500 mg lielā vienreizējā devā. Nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas kā pēc mazāku devu lietošanas. Pamatojoties uz datiem par atsevišķām sastāvdaļām, maz ticams, ka dialīze būs efektīva. Pārdozēšanas gadījumā pēc nepieciešamības jāveic standarta atbalstoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapētiskā grupa: hipotensīvie līdzekļi, hipotensīvie līdzekļi pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai ATĶ kods: C02KX54.

Darbības mehānisms

Yuvanci ir zāļu kombinācija vienā tabletē. Tā satur divas iekšķīgi lietojamas sastāvdaļas ar dažādiem darbības mehānismiem, lai mazinātu pulmonālo arteriālo hipertensiju: endotēlīna receptoru antagonistu (ERA) macitentānu un 5. tipa fosfodiesterāzes inhibitoru (PDE5i) tadafilu.

Macitentāns ir pēc iekšķīgas lietošanas aktīvs spēcīgs endotēlīna (ET) receptoru antagonists, kas iedarbojas gan uz ET_A, gan uz ET_B receptoriem un *in vitro* ir aptuveni 100 reižu selektīvāks pret ET_A nekā pret ET_B receptoriem. Macitentānam piemīt augsta afinitāte un cilvēka plaušu artēriju gludajās muskuļšūnās tas noturīgi aizņem ET receptorus. ET-1 un tā receptori (ET_A un ET_B) mediē dažāda veida iedarbību, piemēram, vazokonstrikciju, fibrozi, proliferāciju, hipertrofiju un iekaisumu. Tādu slimību kā PAH gadījumā lokālā ET sistēma ir aktivizēta un iesaistīta asinsvadu hipertrofijas un orgānu bojājumu rašanās procesā.

Tadafils ir spēcīgs un selektīvs cikliskā guanozīna monofosfāta (cGMP) sadalīšanu nodrošinošā enzīma PDE5 inhibitors. Pulmonālā arteriālā hipertensija ir saistīta ar traucētu slāpekļa oksīda atbrīvošanos no asinsvadu endotēlija un līdz ar to cGMP koncentrācijas pazemināšanos plaušu asinsvadu gludajos muskuļos. PDE5 ir plaušu asinsvados dominējošā fosfodiesterāze. Tadafila izraisītā PDE5 inhibīcija paaugstina cGMP koncentrāciju, kā rezultātā atslābst plaušu asinsvadu gludās muskuļšūnas un notiek plaušu asinsvadu gultnes asinsvadu paplašināšanās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Yuvanci efektivitāte tika pierādīta starptautiskā, daudzcentru, dubultmaskētā, adaptīvā, randomizētā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā paralēlu grupu pētījumā (A DUE) 187 pacientiem ar PAH (II–III PVO FK). Pētījums bija plānots tā, lai salīdzinātu Yuvanci efektivitāti un drošumu ar katru no līdzekļiem (macitentānu vai tadalafilu), lietojot to monoterapijā. Pacienti, kuriem plaušu asinsvadu pretestība (PAP) bija vismaz $240 \text{ dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5$, tika nejaušināti iedalīti ārstēšanai ar Yuvanci (10 mg macitentāna un 40 mg tadalafila) ($n=108$), 10 mg macitentāna monoterapijā ($n=35$) vai 40 mg tadalafila monoterapijā ($n=44$) vienu reizi dienā.

Pacientiem, kuri pētījuma sākumā nesaņēma terapeitisku PDE-5i devu, tika nozīmēts 1 nedēļu ilgs macitentāna 10 mg devas un tadalafila 20 mg devas titrēšanas periods.

Pacienti, kuri saņēma ārstēšanu dubultmaskētajā terapijas periodā ($n=186$), bija vai nu iepriekš ar specifisku PAH monoterapiju neārstēti (52,7 %), ERA lietotāji (17,2 %) vai PDEi lietotāji (30,1 %). Pētījumā iekļautajiem pacientiem bija idiopātiska PAH (50,5 %), pārmantota PAH (4,8 %), ar saistaudu slimību saistīta PAH (34,9 %) vai ar iedzimtu sirds slimību saistīta PAH (3,2 %). Vidējais vecums bija 50,2 gadi (diapazons 18-80 gadi), 20,4 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 22 % bija vīrieši un 61,8 % bija baltās rases pārstāvji. Iekļaušanas laikā pētījumā 51,1 % pacientu bija II PVO FK un 48,9 % III PVO FK.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija PAP izmaiņas, kas izteiktas kā attiecība starp vērtību 16. nedēļā un pētījuma sākumā pacientiem ar PAH, lai Yuvanci salīdzinātu ar atsevišķiem līdzekļiem monoterapijā.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija vidējā 6 minūtēs noietā attāluma (6MWD) izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 16. terapijas nedēļai pacientiem ar PAH, lai Yuvanci salīdzinātu ar atsevišķiem līdzekļiem monoterapijā.

Hemodinamika

Ārstēšana ar Yuvanci izraisīja statistiski nozīmīgu ietekmi 0,71 (95 % TI 0,61, 0,82, $p < 0,0001$), kas atspoguļo PAP samazināšanos par 29 %, salīdzinot ar macitentāna lietošanu, un 0,72 (95 % TI 0,64, 0,80, $p < 0,0001$), kas atspoguļo PAP samazināšanos par 28 % salīdzinājumā ar tadalafilu (2. tabula). Attiecībā uz primāro mērķa kritēriju dažādās apakšgrupās atkarībā no vecuma, dzimuma, rases un PVO FK pētījuma sākumā, tika konstatēta konsekventa Yuvanci efektivitāte. Konsekventa efektivitāte tika novērota pacientiem, kuri vai nu iepriekš nebija ārstēti, vai iepriekš bija lietojuši ERA vai PDE5i.

2. tabula. PAP izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 16. terapijas nedēļai

	Iepriekš neārstēti un iepriekš ar ERA ārstēti pacienti		Iepriekš neārstēti un iepriekš ar PDE-5i ārstēti pacienti	
	Macitentāns ($n=35$)	Yuvanci ($n=70$)	Tadalafils ($n=44$)	Yuvanci ($n=86$)
Vidējā PAP pētījuma sākumā (95 % TI)	816 (683, 949)	834 (687, 982)	802 (639, 965)	885 (749, 1020)
Vidējās PAP samazināšanās 16. nedēļā ($\text{dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5$) (95 % TI)	-162 (-242, -82)	-371 (-471, -270)	-181 (-251, -111)	-385 (-468, -301)
Ģeometriski vidējā PAP vērtība (16. nedēļa / pētījuma sākums) (95 % TI)	0,77 (0,69, 0,87)	0,55 (0,50, 0,60)	0,78 (0,72, 0,84)	0,56 (0,52, 0,60)
Ģeometriski vidējie koeficienti (95 % TI)		0,71 (0,61, 0,82)		0,72 (0,64, 0,80)
Divpusēja p vērtība		<0,0001		<0,0001

PAP – plaušu asinsvadu pretestība; TI – ticamības intervāls; n – pacientu skaits.

Fiziskās slodzes tolerance

Lietojot Yuvanci, tika novērota skaitliska 6MWD palielināšanās, salīdzinot ar macitentāna vai tadalafilu lietošanu (3. tabula).

3. tabula. Vidējā 6MWD izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 16. terapijas nedēļai

	Iepriekš neārstēti un iepriekš ar ERA ārstēti pacienti		Iepriekš neārstēti un iepriekš ar PDE-5i ārstēti pacienti	
	Macitentāns (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafilis (n=44)	Yuvanci (n=86)
Sākotnējā vidējā vērtība (95 % TI)	347 (318, 377)	354 (330, 379)	362 (341, 383)	351 (330, 372)
Izmaiņa 16. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, (m) vidēji (95 % TI)	39 (15, 62)	53 (32, 74)	16 (3, 29)	43 (27, 60)
Vidējās atšķirības (95 % TI)		16 (-17, 49)		25 (-0,9, 52)
Divpusēja p vērtība		0,38		0,06

TI – ticamības intervāls; 6MWD – sešās minūtēs noietais attālums; n – pacientu skaits.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Yuvanci visās pediatriskās populācijas apakšgrupās PAH ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Yuvanci veidā lietota macitentāna un tadalafilu biopieejamība bija salīdzināma ar biopieejamību, kāda konstatēta, lietojot vienlaicīgi 10 mg macitentāna un 40 mg tadalafilu atsevišķu preparātu veidā; bioekvivalence tika pierādīta veselām pētāmām personām pēc vienreizējas devas lietošanas. Tika pierādīta arī Yuvanci (10 mg macitentāna / 20 mg tadalafilu) bioekvivalence 10 mg macitentāna un 20 mg tadalafilu, lietojot tos atsevišķi.

Uzsūkšanās

Lietojot Yuvanci (10 mg macitentāna/40 mg tadalafilu) tableti veselām pētāmām personām kopā ar treknu maltīti, netika novērota uztura ietekme uz macitentāna farmakokinētiku, tadalafilu AUC nemainījās, bet C_{max} paaugstinājās par 45 %. Šī tadalafilu C_{max} paaugstināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Pēc Yuvanci (10 mg macitentāna un 20 mg tadalafilu) tabletes lietošanas veselām pētāmām personām pēc trekna, kalorijām bagātas maltītes netika novērotas klīniski nozīmīgas 10 mg macitentāna un 20 mg tadalafilu farmakokinētikas atšķirības.

Macitentāns

Macitentāna maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 9 stundas pēc lietošanas.

Tadalafilis

Pēc iekšķīgas lietošanas tadalafilis uzsūcas viegli, un vidējā maksimālā novērotā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta pēc laika, kura mediāna ir aptuveni 2 stundas pēc zāļu lietošanas. Tadalafilu absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas nav noteikta.

Izkliede

Macitentāns

Macitentāns un tā aktīvais metabolīts izteikti saistās ar plazmas proteīniem (> 99 %), galvenokārt ar albumīnu un mazākā mērā ar 1. tipa alfa skābo glikoproteīnu. Macitentāns un tā aktīvais metabolīts ACT-132577 labi izkļiedējas audos, par ko liecina šķietamais izkļiedes tilpums (V_{ss}/F) aptuveni 50 l un 40 l attiecīgi macitentānam un ACT-132577.

Tadalafils

Vidējais izkļiedes tilpums ir aptuveni 77 l, kas liecina, ka notiek tadalafila izkļiede audos. Terapeitiskā koncentrācijā 94 % plazmā esošā tadalafila ir saistīti ar proteīniem. Nieru darbības traucējumi neietekmē saistīšanos ar proteīniem.

Veselu pētāmo personu spermā tika konstatēti mazāk nekā 0,0005 % lietotās devas.

Biotransformācija

Macitentāns

Macitentām ir četri primārie metabolisma ceļi. Sulfamīda oksidatīvas depropilācijas rezultātā veidojas farmakoloģiski aktīvs metabolīts. Šī reakcija ir atkarīga no citohroma P450 sistēmas (CYP), galvenokārt CYP3A4 (aptuveni 99 %), mazāka nozīme ir CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19. Aktīvais metabolīts cirkulē cilvēka plazmā un var veicināt farmakoloģisko iedarbību. Citos metabolisma ceļos veidojas produkti bez farmakoloģiskas iedarbības. Šajos ceļos galvenā nozīme ir CYP2C9, mazāka nozīme ir CYP2C8, CYP2C19 un CYP3A4.

Tadalafils

Tadalafilu metabolizē galvenokārt CYP3A4 izoforma. Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts ir metilkatehola glikuronīds. Šī metabolīta iedarbība uz PDE5 ir vismaz 13 000 reižu vājāka nekā tadalafilam. Līdz ar to nav sagaidāms, ka novērotajā metabolīta koncentrācijā tas būs klīniski aktīvs.

Eliminācija

Macitentāns

Macitentāna un tā aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā pazeminās lēnām, un šķietamais eliminācijas pusperiods ir attiecīgi aptuveni 16 stundas un 48 stundas. Macitentāna izvadīšana notiek tikai pēc plaša metabolisma. Galvenais izvadīšanas ceļš ir ar urīnu, tā tiek izvadīti aptuveni 50 % devas.

Tadalafils

Tadalafila vidējais perorālais klīrenss ir 3,4 l/h, un vidējais eliminācijas pusperiods veselām pētāmām personām ir 24 stundas.

Tadalafils tiek izvadīts galvenokārt neaktīvu metabolītu formā, galvenokārt izkārnījumos (aptuveni 61 % devas) un mazākā mērā urīnā (aptuveni 36 % devas).

Linearitāte/nelinearitāte

Macitentāns

Pēc atkārtotas ievadišanas macitentāna farmakokinētika ir proporcionāla devai līdz 30 mg ieskaitot.

Tadalafils

Devu diapazonā no 2,5 mg līdz 20 mg tadalafila iedarbība (AUC) veselām pētāmām personām palielinās proporcionāli devai. Lietojot 20-40 mg, tiek novērota mazāk nekā proporcionāla iedarbības palielināšanās. Lietojot 20 mg un 40 mg tadalafila vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 5 dienu laikā, un iedarbība ir aptuveni 1,5 reizes lielāka nekā pēc vienas devas lietošanas.

Farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi

Lietojot klīniskajās devās, macitentānam un tadalafilam nav konstatēta ietekme uz CYP450 izoformām vai transportproteīniem.

Macitentāns vai tadalafils kā zāļu transportproteīnu substrāti

Macitentāns nav P-gp/MDR-1 substrāts. Macitentāns un tā aktīvais metabolīts nav nozīmīgi OATP1B1 un OATP1B3 substrāti, bet tie iekļūst aknās pasīvas difūzijas ceļā. Tadalafils ir P-gp substrāts.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Yuvanci farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem macitentāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība bija palielinājusies attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes. Šī palielināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu macitentāna monoterapijai.

Klīniskās farmakoloģijas pētījumos ar vienu tadalafila devu (5-20 mg) tadalafila iedarbība (AUC) pētāmām personām ar viegliem (kreatinīna klīrenss 51-80 ml/min) vai vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss 31-50 ml/min) nieru darbības traucējumiem un pētāmām personām ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem tiek veikta dialīze, bija aptuveni divas reizes lielāka. Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, C_{max} bija par 41 % augstāka nekā veselām pētāmām personām. Hemodialīze nenozīmīgi veicina tadalafila elimināciju.

Yuvanci nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, un pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss <30 ml/min), jo ir samazināta tadalafila iedarbība (AUC), nav klīniskas pieredzes un iespējas ietekmēt klīrensu ar dialīzi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Yuvanci farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Pētāmām personām ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem macitentāna iedarbība bija samazināta attiecīgi par 21 %, 34 %, un 6 %, bet aktīvā metabolīta iedarbība par attiecīgi 20 %, 25 % un 25 %. Šī samazināšanās netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu macitentāna monoterapijai.

Tadalafila iedarbība (AUC) pētāmām personām ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A un B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir līdzīga kā iedarbība veselām pētāmām

personām, lietojot 10 mg devu. Klīniskie dati par tadafila drošumu pacientiem ar smagu aknu mazspēju (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir ierobežoti. Dati par tadafila lietošanu vienu reizi dienā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Pacienti ar PAH

Macitentāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība pacientiem ar PAH bija attiecīgi aptuveni 1,2 un 1,3 reizes spēcīgāka nekā veselām pētāmām personām.

Tadafila iedarbība pacientiem ar PAH bija 1,3 reizes lielāka nekā veselām pētāmām personām. Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Gados veciem cilvēkiem un dažādu rasu un dzimumu cilvēkiem nav vērojama klīniski nozīmīga ietekme uz macitentāna un tadafila farmakokinētiku.

Pacientiem ar cukura diabētu nav novērota klīniski nozīmīga ietekme uz tadafila farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniski pētījumi ar Yuvanci nav veikti. Neklīniskie toksikoloģijas dati ir pamatoti ar atradēm pētījumos, kuros macitentāns un tadafils lietots atsevišķi.

Macitentāns

Koronāro artēriju intīmas slāņa sabiezēšana suņiem tika novērota pie 17 reižu lielākas iedarbības nekā cilvēkam pēc 4-39 terapijas nedēļām. Sugai specifiskās jutības un drošuma robežas dēļ šī atrade netiek uzskatīta par nozīmīgu cilvēkiem.

Macitentāns nebija genotoksisks standarta *in vitro* un *in vivo* testos. *In vivo* pēc vienas devas lietošanas, kad iedarbība bija līdz 24 reizēm lielāka nekā iedarbība cilvēkam, macitentāns nebija fototoksisks.

Divus gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm pie iedarbības līmeņa, kas attiecīgi 18 un 116 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, kancerogēns potenciāls netika konstatēts.

Hroniskas toksicitātes pētījumos ar žurku tēviņiem un suņiem tika novērota sēklinieku kanāliņu paplašināšanās, drošuma robežas bija attiecīgi 11,6 un 5,8. Kanāliņu paplašināšanās bija pilnībā atgriezeniska. Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas sēklinieku kanāliņu atrofija žurkām tika konstatēta pie 4 reizes lielākas iedarbības nekā cilvēkam. Mūža ilguma kancerogenitātes pētījumā žurkām un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos suņiem pie iedarbības līmeņa, kas nodrošina drošuma robežu 9,7 žurkām un 23 suņiem, tika novērota hipospermatoģenēze. Fertilitātes drošuma robežvērtība žurku tēviņiem bija 18, bet mātītēm - 44.

Visās pārbaudītajās devās macitentāns bija teratogēns trušiēm un žurkām. Abām sugām tika konstatētas kardiovaskulāras un mandibuolārā loka saplūšanas patoloģijas.

Macitentāna lietošana žurku mātītēm no grūtniecības beigu posma visu laktācijas laiku pie iedarbības līmeņa uz mātīti, kas 5 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, izraisīja mazuļu dzīvildzes samazināšanos un reproduktīvās spējas traucējumus pēcnācējiem, kuri bija pakļauti macitentāna iedarbībai intrauterīnās dzīves beigu posmā un ar piena starpniecību zīdīšanas periodā.

Juvenilu žurku ārstēšana no 4. pēcdzemdību dienas līdz 114.dienai izraisīja samazinātu ķermeņa masas pieaugumu un sekundāru ietekmi uz attīstību (aizkavēta sēklinieku noslīdēšana, atgriezeniska garo kaulu garuma samazināšanās, garāks meklēšanas cikls). Pie iedarbības, kas 7 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, tika novēroti biežāki pirmsimplantācijas un pēcimplantācijas augļa zaudēšanas gadījumi, samazināts vidējais mazuļu skaits un samazināta sēklinieku un sēklinieku piedēkļu masa. Pie iedarbības, kas 3,8 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, tika konstatēta sēklinieku kanāliņu atrofija un ietekme uz reproduktīvās sistēmas mainīgajiem rādītājiem un spermatozoīdu morfoloģiju.

Tadalafils

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hidroksipropilceluloze
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze (E463a)
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts (E470b)
Mikrokristāliskā celuloze (E460i)
Polisorbāts 80 (E433)
Povidons (E1201)
Nātrijs cietes glikolāts
Nātrijs laurilsulfāts

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalks

Hipromeloze
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Laktozes monohidrāts
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg apvalks

Hipromeloze
Laktozes monohidrāts
Talks (E553b)
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no mitruma.
Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalkotās tabletes.

30 × 1 apvalkotās tabletes perforētos alumīnija dozējamu vienību blisteros ar iestrādātu desikantu. Slānis, kas saskaras ar zālēm, ir veidots no polietilēna un nesatur desikantu.

Yuvanci 10 mg/40 mg apvalkotās tabletes

30 × 1 apvalkotās tabletes perforētos alumīnija dozējamu vienību blisteros ar iestrādātu desikantu. Slānis, kas saskaras ar zālēm, ir veidots no polietilēna un nesatur desikantu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: XXXX

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Yuvanci tirgo, visi pacienti, kuri varētu lietot Yuvanci, ir saņēmuši šādu izglītojošo materiālu:

- pacienta kartīti.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalkotās tabletes
macitentanum/tadalafilum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg macitentāna un 20 mg tadalafila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 × 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/24/1859/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalkotās tabletes
macitentanum/tadalafilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag Int

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuvanci 10 mg/40 mg apvalkotās tabletes
macitentanum/tadalafilum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg macitentāna un 40 mg tadalafila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
30 × 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/24/1859/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

<2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yuvanci 10 mg/40 mg apvalkotās tabletes
macitentanum/tadalafilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Janssen-Cilag Int

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pacienta kartīte

1. lpp.

Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai Šajā kartītē ir norādīta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina, saņemot ārstēšanu ar Yuvanci. Vienmēr nēsājiet šo kartīti līdz un parādiet to visiem Jūsu medicīniskajā aprūpē iesaistītajiem ārstiem. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg <i>macitentanum/tadalafilum</i> apvalkotās tabletes LV	Ir svarīgi, lai par grūtniecību vai jebkādam Yuvanci terapijas laikā iespējamām blakusparādībām Jūs nekavējoties ziņotu zāles nozīmējušajam ārstam. Terapijas centrs: Zāles nozīmējušā ārsta vārds, uzvārds: Zāles nozīmējušā ārsta tālruna numurs:
---	--

2. lpp.

3. lpp.

Grūtniecība Yuvanci var nelabvēlīgi ietekmēt augļa attīstību. Tādēļ Jūs nedrīkstat lietot Yuvanci, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, un Jums arī nedrīkst iestāties grūtniecība Yuvanci lietošanas laikā. Turklāt, ja Jums ir pulmonāla arteriāla hipertensija, grūtniecības iestāšanās var būtiski pastiprināt slimības simptomus.	Kontracepcija Yuvanci lietošanas laikā Jums ir jālieto uzticams pretapaugļošanās (kontracepcijas) līdzeklis. Iespējamus jautājumus noteikti pārrunājiet ar savu ārstu. Jums grūtniecības tests ir jāveic pirms Yuvanci lietošanas uzsākšanas un katru mēnesi terapijas laikā, pat ja domājat, ka Jums grūtniecība nav iestājusies.
--	--

4. lpp.

5. lpp.

Tāpat kā citas šās grupas zāles, Yuvanci var ietekmēt aknas. Ārsts Jums nozīmēs asins analīzes pirms Yuvanci terapijas uzsākšanas un tās laikā, lai pārbaudītu, vai Jūsu aknas darbojas pilnvērtīgi. Pazīmes, kas var liecināt, ka aknas nedarbojas pilnvērtīgi: • slikta dūša (nepieciešamība vemt); • vemšana; • drudzis (augsta temperatūra); • sāpes vēderā; • dzelte (ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā); • tumšas krāsas urīns; • ādas nieze; • letarģija vai nespēks (neparasts nogurums vai izsīkums); • gripai līdzīgs sindroms (locītavu un muskuļu sāpes ar drudzi).	Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties informējiet ārstu. Ja Jums ir kādi jautājumi par Jūsu ārstēšanu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
--	---

6. lpp.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalkotās tabletes

Yuvanci 10 mg/40 mg apvalkotās tabletes

macitentanum/tadalafilum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Yuvanci un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Yuvanci lietošanas
3. Kā lietot Yuvanci
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Yuvanci
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Yuvanci un kādam nolūkam to lieto

Yuvanci satur divas aktīvās vielas – macitentanu un tadalafilu. Macitentanš pieder zāļu grupai, ko sauc par endotelīna receptoru antagonistiem (ERA). Tadalafilis pieder zāļu grupai, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes inhibitoriem (PDE5i).

Yuvanci pieaugušajiem tiek lietots ilgstošai Pasaules Veselības organizācijas (PVO) definētās 2. vai 3. smaguma pakāpes pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai. To lieto kā alternatīvu macitentanā un tadalafila lietošanai atsevišķās tabletēs.

PAH ir paaugstināts asinsspiediens asinsvados, pa kuriem asinis no sirds nokļūst plaušās (plaušu artērijās). Cilvēkiem, kuriem ir PAH, šīs artērijas sašaurinās, līdz ar to sirdij ir jāstrādā smagāk, lai caur tiem izsūknētu asinis. Tā rezultātā cilvēkiem ir nogurums, reibonis un elpas trūkums. Smaguma pakāpe atspoguļo slimības nopietnību – 2. smaguma pakāpes PAH gadījumā ir viegli fiziskās aktivitātes ierobežojumi, bet pacientiem ar 3. smaguma pakāpes slimību ir izteikti ierobežota fiziskā aktivitāte.

Yuvanci paplašina plaušu artērijas, atvieglojot sirdij asiņu sūkņēšanu caur tiem. Tā rezultātā pazeminās asinsspiediens, mazinās simptomi un uzlabojas spēja veikt fiziskas aktivitātes, kā arī slimības norise.

2. Kas Jums jāzina pirms Yuvanci lietošanas

Nelietojiet Yuvanci šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret macitentanu, tadalafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums pēdējo 90 dienu laikā ir bijusi sirdslēkme;
- ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai Jums var iestāties grūtniecība, jo nelietojat uzticamus pretapaugļošanās (kontracepcijas) līdzekļus. Skatīt 2. punktā “Grūtniecība un barošana ar krūti”;
- ja barojat ar krūti. Skatīt 2. punktā “Grūtniecība un barošana ar krūti”;

- ja Jums ir smaga aknu slimība vai ļoti augsts aknu enzīmu līmenis asinīs. Konsultējieties ar ārstu, kurš nolems, vai šīs zāles ir Jums piemērotas;
- ja Jums ir ļoti zems asinsspiediens (90/50 mm/Hg);
- ja lietojat nitrātus vai riociguatu. Skatīt 2. punktā “Citas zāles un Yuvanci”;
- ja Jums kādreiz ir bijusi nearerītiska priekšēja išēmiska optiska neiropātija (*NAION*) – redzes zudums pasliktinātas acu apasiņošanas dēļ.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, **informējiet ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laboratoriskas analīzes Jums būs jāveic pirms Yuvanci lietošanas un ārstēšanas laikā atbilstoši ārsta norādījumiem

Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, pirms uzsākt Yuvanci lietošanu, ārsts Jūs lūgs veikt grūtniecības testu. Šādi testi regulāri (reizi mēnesī) notiks arī Yuvanci lietošanas laikā. Skatīt 2. punktā “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Ārsts Jums nozīmēs asins analīzes, lai pārbaudītu:

- vai Jūsu aknas darbojas pilnvērtīgi;
- vai Jums ir anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits).

Yuvanci var izraisīt aknu enzīmu (olbaltumvielu) līmeņa paaugstināšanos, kas var liecināt, ka aknas nedarbojas pilnvērtīgi. Citas pazīmes, kas var liecināt, ka aknas nedarbojas pilnvērtīgi, ir šādas:

- slikta dūša;
- vemšana;
- drudzis;
- sāpes vēderā;
- ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte);
- tumšas krāsas urīns;
- ādas nieze;
- neparasts nogurums vai izsīkums (letarģija vai vājums);
- gripai līdzīgs sindroms (locītavu un muskuļu sāpes ar drudzi).

Ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm Yuvanci lietošanas laikā, **nekavējoties informējiet ārstu.**

Yuvanci var izraisīt anēmiju (zemu eritrocītu līmeni). Ja Jums rodas kaut kas no tālākminētā, kas var liecināt par anēmiju, **informējiet par to ārstu:**

- reibonis;
- nogurums;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- vājums;
- ātra sirdsdarbība;
- sirdsklauves (intensīva sirdsdarbība, kas var būt strauja un neregulāra);
- bālums.

Pirms šo tablešu lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir:

- jebkādas kardiovaskulāras (ar sirdi vai asinsvadiem saistītas) patoloģijas, izņemot plaušu hipertensiju, tajā skaitā
 - aortas un mitrālā vārstuļa slimība (sirds vārstuļu patoloģijas, kas var ietekmēt asinsriti),
 - perikarda sašaurinājums (stāvoklis, kad perikards jeb sirds somiņa ir kļuvusi šaura un ietekmē sirds spēju pareizi darboties),
 - ierobežojoša vai sastrēguma kardiomiopātija (stāvoklis, kad sirds muskulis ir kļuvis stīvs vai vājš un tādēļ traucē efektīvi sūknēt asinis),
 - sirds kreisā kambara darbības traucējumi (stāvoklis, kad sirds kreisajai pusei ir grūti efektīvi pārsūknēt asinis uz citām ķermeņa daļām),

- aritmijas (sirds ritma anomālijas),
- koronāro artēriju slimība (sirds slimība, ko izraisa sirds muskuli apasiņojošo asinsvadu sašaurināšanās vai blokāde),
- nekontrolēta hipertensija (nepietiekami kontrolēts augsts asinsspiediens);
- asinsspiediena anomālijas, piemēram, būtiska asinsspiediena pazemināšanās pieceloties vai pastāvīgi par normu zemāks asinsspiediens;
- jebkāda pārmantota slimība, kas izraisa tīklenes bojājumus (tīklene ir gaismas jutīgā membrāna acs mugurējā daļā);
- smaga aknu slimība;
- smaga nieru slimība.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, konsultējieties ar ārstu pirms Yuvanci lietošanas. Kad ārstējaties ar Yuvanci, Jums ir lielāks zema asinsspiediena un anēmijas risks.

Pacienti ar venookluzīvu plaušu slimību (plaušu vēnu nosprostojumu) PAH ārstēšanai paredzētu zāļu, tai skaitā Yuvanci lietošana var izraisīt plaušu tūsku (šķidruma uzkrāšanos plaušās).

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Yuvanci lietošanas laikā Jums ir plaušu tūskas pazīmes, piemēram,

- pēkšņa būtiska elpas trūkuma pastiprināšanās;
- klepus;
- nogurums pēc slodzes;
- apgrūtināta elpošana, guļot horizontāli.

Pirms lietot Yuvanci, **informējiet ārstu**, ja Jums ir dzimumlocekļa deformācija, piemēram,

- izliekums, kad dzimumloceklis kļūst izliekts, iespējams, kavē fibrozes (noteiktu dzimumlocekļa audu sarētojumus) dēļ;
- Peironī slimība jeb pieaugušu vīriešu patoloģija, kad dzimumlocekli ir sajūtams rētaudu “perēklis” kopā ar dzimumlocekļa izliekumu;
- vai stāvoklis, kas Jums var radīt noslieci uz priapismu (ilgstošu un sāpīgu erekciju, kas var rasties bez seksuālas stimulēšanas), piemēram, eritrocītu anomālija (sīrpjveida šūnu anēmija), kaulu smadzeņu vēzis (multiplā mieloma) vai asiņu formelementu vēzis (leikozē).

Ja laikā, kad ārstējaties ar Yuvanci, Jums ir erekcija, kas ilgst četras stundas vai vairāk, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**.

Lietojot tadafilu un PDE5 inhibitorus, ir radušies redzes traucējumi un pēkšņš redzes zudums. Ja Jums pēkšņi pasliktinās vai pazūd redze, ja Jums ārstēšanas laikā ir redzes traucējumi vai redze kļūst blāva, **nekavējoties pārtrauciet Yuvanci lietošanu un sazinieties ar ārstu**.

Dažiem pacientiem, kuri lieto tadafilu, ir novērota dzirdes pasliktināšanās vai pēkšņš dzirdes zudums. Lai gan nav zināms, vai šīs izmaiņas ir tieši saistītas ar tadafilu, ja Jums pasliktinās dzirde vai rodas pēkšņš dzirdes zudums, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo Yuvanci bērniem nav pārbaudītas.

Citas zāles un Yuvanci

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Yuvanci, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- riociguatu (zāles, kuras lieto PAH un hroniskas trombemboliskas pulmonālas hipertensijas ārstēšanai);

- nitrātus, piemēram, nitroglicerīnu, izosorbīdu un amilnitrātu (lai mazinātu sāpes krūškurvī).

Konsultējies ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no turpmāk minētām zālēm.

Zāles, kas var mazināt Yuvanci efektivitāti, samazinot Yuvanci daudzumu asinīs:

- divšķautņu asinszāle (augu izcelsmes līdzeklis, ko lieto depresijas ārstēšanai);
- fenitoīns vai karbamazepīns (zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai);
- rifampicīns (antibiotisks līdzeklis, ko lieto infekciju ārstēšanai).

Zāles, kas var palielināt Yuvanci izraisītu blakusparādību risku:

- klaritromicīns, telitromicīns, ciprofloksacīns, eritromicīns (antibiotikas infekciju ārstēšanai);
- ritonavīrs, sahinavīrs (lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- doksazosīns (lieto paaugstināta asinsspiediena vai prostatas darbības traucējumu ārstēšanai);
- nefazodons (lieto depresijas ārstēšanai);
- ketokonazols (izņemot šampūna formā), flukonazols, itraconazols, mikonazols, vorikonazols (zāles, ko lieto pret sēnīšu infekcijām);
- amiodarons (sirdsdarbības kontrolei);
- ciklosporīns (lieto, lai novērstu orgāna atgrūšanu pēc transplantācijas);
- diltiazems, verapamils (paaugstināta asinsspiediena vai specifisku sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- prostaciklīnam līdzīgas zāles, piemēram, epoprostenols un iloprosts (lieto PAH, plaušu sarētojumumu un aizsprostotu artēriju ārstēšanai).

Yuvanci kopā ar uzturu un alkoholu

Ja Jūs lietojat piperīnu kā uztura bagātinātāju, tas var izmainīt Jūsu organisma atbildes reakciju pret dažām zālēm, tai skaitā Yuvanci. Šādā gadījumā lūdzu konsultēties ar ārstu vai farmaceitu.

Alkoholisku dzērienu lietošana var īslaicīgi pazemināt asinsspiedienu. Ja Jūs esat lietojis vai plānojat lietot Yuvanci, izvairieties no pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas (vairāk par 5 alkohola vienībām), jo tas var palielināt reiboņa risku, piecēloties kājās.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Yuvanci nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tas var nodarīt kaitējumu nepiedzimušajam bērnam. Skatīt 2. punktā “Nelietojiet Yuvanci šādos gadījumos”.

- Ja Jums ir iespējama grūtniecības iestāšanās, Yuvanci lietošanas laikā Jums ir jālieto uzticams pretapaugļošanās (kontracepcijas) līdzeklis. Konsultējieties ar ārstu par kontracepciju.
- Nelietojiet Yuvanci, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību.
- Ja Jums iestājas grūtniecība vai Jūs domājat, ka Jums Yuvanci lietošanas laikā vai neilgi (ne vēlāk kā 1 mēnesi) pēc tā lietošanas pārtraukšanas, iespējams, ir iestājusies grūtniecība, **nekavējoties vērsieties pie ārsta.**

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts Jums lūgs veikt grūtniecības testu pirms Yuvanci lietošanas uzsākšanas un regulāri (vienu reizi mēnesī) Yuvanci lietošanas laikā.

Nav zināms, vai Yuvanci izdalās mātes pienā. Nebarojiet ar krūti Yuvanci lietošanas laikā. Ja plānojat barot ar krūti, konsultējieties ar ārstu. Skatīt 2. punktā “Nelietojiet Yuvanci šādos gadījumos”.

Fertilitāte

Yuvanci var izraisīt spermatozoīdu skaita samazināšanos vīriešiem. Ja plānojat bērnu, konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Yuvanci var izraisīt tādas blakusparādības kā galvassāpes un zemu asinsspiedienu (minētas 4. punktā) un pulmonālas arteriālas hipertensijas simptomu dēļ var būt pasliktināta Jūsu spēja vadīt transportlīdzekli. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas rūpīgi pārbaudiet, kāda ir Jūsu reakcija pret Yuvanci.

Yuvanci satur laktozes monohidrātu un nātriju

- Yuvanci satur laktozes monohidrātu. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.
- Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Yuvanci

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Yuvanci ieteicamā deva ir viena 10 mg/40 mg tablete vienu reizi dienā. Dažās situācijās ārsts var nolemt lietošanu sākt ar mazāku devu – 10 mg/20 mg vienu reizi dienā. Tas ļauj Jūsu organismam pierast pie jaunajām zālēm. Ja zāļu panesamība būs laba, ārsts Jums palielinās devu līdz vienai 10 mg/40 mg tabletei vienu reizi dienā.

Norijiet tableti nesasmalcinātu, uzdzerot glāzi ūdens. Tableti nedrīkst sakost vai pārlauzt. Jūs varat lietot Yuvanci neatkarīgi no uztura. Vislabāk ir lietot tableti vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Ja esat lietojis Yuvanci vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Jums var rasties jebkuras no 4. punktā aprakstītajām blakusparādībām.

Ja esat aizmirsis lietot Yuvanci

Ja esat aizmirsis lietot Yuvanci, lietojiet devu, tiklīdz atceraties, pēc tam turpiniet tablešu lietošanu ierastajā laikā. Nelietojiet divkārt devu, lai kompensētu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Yuvanci

Yuvanci ir zāles, kuru lietošana Jums būs jāturpina, lai kontrolētu PAH. Nepārtrauciet Yuvanci lietošanu, ja neesat par to vienojies ar savu ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Turpmāk minētās blakusparādības ir novērotas, lietojot Yuvanci, vai arī par tām iepriekš ir ziņots, lietojot Yuvanci sastāvā esošās aktīvās vielas (macitentanu vai tadalafilu), un tās var rasties, arī lietojot Yuvanci.

Ja Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām, pārtrauciet zāļu lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības:

- nopietnas alerģiskas reakcijas (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem).
 - Simptomi ir pietūkums ap acīm, sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas var būt bīstama dzīvībai, ja tūska aizsprosto elpceļus. Ja laikā, kad ārstējaties ar Yuvanci, Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.
- sāpes krūškurvī (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem).

- Ja laikā, kad ārstējaties ar Yuvanci, Jums ir sāpes krūškurvī, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības. Simptomu novēršanai nelietojiet nitrātus.
- priapisms jeb ilgstoša un, iespējams, sāpīga erekcija, kas var rasties bez seksuālas stimulēšanas (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem).
 - Ja laikā, kad ārstējaties ar Yuvanci, Jums rodas par četrām stundām ilgāka erekcija, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.
- pēkšņs redzes zudums vai traucēta, blāva vai neskaidra centrālā redze vai pēkšņa redzes pasliktināšanās (cik bieži cilvēkus var skart šīs blakusparādības, nav zināms).
 - Ja laikā, kad ārstējaties ar Yuvanci, Jums ir šādas blakusparādības, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Tūska/šķidruma aizture (pietūkums), īpaši potīšu un pēdu tūska
- Galvassāpes
- Anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits) vai pazemināts hemoglobīna (eritrocītu olbaltumviela, kas organismā pārnēsā skābekli) līmenis
- Slikta dūša
- Dispepsija (gremošanas traucējumi)
- Sāpes vēderā
- Nepatīkama sajūta vēderā
- Nazofaringīts (rīkles un deguna iekaisums)
- Bronhīts (elpceļu iekaisums)
- Mialģija (muskuļu sāpes)
- Muguras sāpes
- Sāpes rokās un kājās
- Pietvīkums (ādas apsārtums).

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- Vemšana
- Gastroezofageālā atvīļņa slimība (skābes atvīlnis)
- Sinkope (ģībonis)
- Migrēna
- Gripa
- Urīnceļu infekcija (infekcija organisma daļās, kas nodrošina urīna uzkrāšanos un izvadīšanu)
- Elpceļu infekcija (elpošanas sistēmas infekcija, krūškurvja vai deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija, saaukstēšanās)
- Faringīts (rīkles iekaisums)
- Deguna asiņošana
- Sirdsklauves (intensīva sirdsdarbība, kas var būt strauja un neregulāra)
- Tahikardija (strauja sirdsdarbība)
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, par ko liecina asinsanalīžu rezultāti
- Leikopēnija (mazs leikocītu skaits)
- Trombocitopēnija (zems trombocītu jeb šūnu, kas palīdz asinīm sarecēt, līmenis asinīs)
- Hipotensija (pazemināts asinsspiediens)
- Neskaidra redze (redzes miglošanās)
- Pastiprināta dzemdes asiņošana
- Izsitumi
- Paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas, tajā skaitā nieze.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Krampji
- Īslaicīga amnēzija (īslaicīgs atmiņas zudums)
- Pēkšņa kardiāla nāve (kad sirds negaidot pārstāj darboties, tā izraisot samaņas zudumu un nāvi)

- Nātrene
- Hiperhidroze (pārmērīga svīšana)
- Dzimumlocekļa hemorāģija (dzimumlocekļa asiņošana)
- Hematospermija (asinis spermā un/vai urīnā)
- Troksnis ausīs (džinkstēšana ausīs)
- Hematūrija (asinis urīnā).

Nav zināms (nav iespējams aprēķināt)

- Insults
- Miokarda infarkts (sirdslēkme)
- Nestabila stenokardija (sāpes krūškurvī)
- Kambaru aritmija (patoloģisks sirds ritms, kas sākas sirds kambaru lejasdaļā)
- Stīvensa-Džonsona sindroms (smagas pakāpes izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos, īpaši ap muti, degunu, acīm un ārējiem dzimumorgāniem)
- Eksfoliatīvs dermatīts (ādas zvīņošana vai lobīšanās)
- Tīklenes asinsvadu nosprostojums (asins receklis acs asinsvadā, kas var izraisīt redzes miglošanos vai aklumu)
- Redzes lauka defekts
- Pēkšņs dzirdes zudums.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Yuvanci

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Yuvanci pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai sargātu no mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yuvanci satur

Aktīvās vielas ir macitentāns un tadafīls.

Katra 10 mg/20 mg apvalkotā tablete satur 10 mg macitentāna un 20 mg tadafīla.

Katra 10 mg/40 mg apvalkotā tablete satur 10 mg macitentāna un 40 mg tadafīla.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Hidroksipropilceluloze

Mazaizvietota hidroksipropilceluloze (E463a)

Laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktā "Yuvanci satur laktozi")

Magnija stearāts (E470b)
Mikrokristāliskā celuloze (E460i)
Polisorbāts 80 (E433)
Povidons (E1201)
Nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktā “Yuvanci satur nātriju”)
Nātrija laurilsulfāts

Apvalks

Hipromeloze
Laktozes monohidrāts
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns (E1518)
Talks (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalkotās tabletes satur arī sarkano dzelzs oksīdu (E172) un dzelteno dzelzs oksīdu (E172).

Yuvanci ārējais izskats un iepakojums

Yuvanci 10 mg/20 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, iegarenas tabletes ar iespaidumu “MT” vienā pusē un “1020” otrā pusē. Yuvanci 10 mg/20 mg tiek piegādāts pa 30 × 1 apvalkotajai tableti perforētos dozējumu vienību alumīnija blisteros ar iestrādātu desikantu.

Yuvanci 10 mg/40 mg apvalkotās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, iegarenas tabletes ar iespaidumu “MT” vienā pusē un “1040” otrā pusē. Yuvanci 10 mg/40 mg tiek piegādāts pa 30 × 1 apvalkotajai tableti perforētos dozējumu vienību alumīnija blisteros ar iestrādātu desikantu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <GGGG. gada mēnesis>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>