

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety
Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna 10 mg/20 mg filmom obalená tableta obsahuje približne 147 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Jedna 10 mg/40 mg filmom obalená tableta obsahuje približne 253 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety

Ružové podlhovasté filmom obalené tablety s rozmermi 13 mm × 6 mm s vyrazeným označením „1020“ na jednej strane a „MT“ na druhej strane.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele podlhovasté filmom obalené tablety s rozmermi 15 mm × 7 mm s vyrazeným označením „1040“ na jednej strane a „MT“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Yuvanci je indikovaný ako substitučná terapia na dlhodobú liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) dospelým pacientom s ochorením II. až III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO, ktorí sú už liečení kombináciou macitentanu a tadalafilu podávanými súčasne vo forme samostatných tabliet.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Yuvanci je jedna 10 mg/40 mg tableta, ktorá sa užíva perorálne jedenkrát denne.

- U pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu ako samostatné tablety, použite Yuvanci 10 mg/40 mg tabletu.
- U pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu ako samostatné tablety, použite Yuvanci 10 mg/20 mg tabletu. Dávka sa môže zvýšiť na 10/40 mg jedenkrát denne na základe znášanlivosti.

Yuvanci sa má užívať každý deň približne v rovnakom čase.

Vynechanie dávky

Ak pacient vynechá dávku Yuvanci, má ju užiť čo najskôr a potom má užiť ďalšiu dávku v pravidelnom plánovanom čase. Ak pacient vynechal jednu dávku, nemá užiť dve dávky súčasne.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Užívanie Yuvanci sa neodporúča u pacientov podstupujúcich dialýzu alebo u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je nutná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Yuvanci je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene s cirhózou alebo bez nej (Childova-Pughova trieda C) alebo klinicky významnou zvýšenou hladinou pečeňových aminotransferáz vyššou ako 3-násobok hornej hranice normy ($>3 \times \text{HHN}$) (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A alebo B) nie je nutná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Yuvanci u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli skúmané. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa nemajú lámať a majú sa prehltnúť celé s vodou, s jedlom alebo bez jedla. Vplyv ich lámania alebo drvenia sa neskúmal.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na ktorékoľvek liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútny infarkt myokardu v priebehu posledných 90 dní.
- Gravidita (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene s cirhózou alebo bez nej (Childova-Pughova trieda C) (pozri časti 4.2 a 4.4).
- Východiskové hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) $> 3 \times \text{HHN}$) (pozri časti 4.2 a 4.4).
- Závažná hypotenzia ($< 90/50$ mm Hg).

- Súbežné podávanie s nitrátmi alebo stimulátormi guanylátcyklázy (ako je riociguát, pozri časť 4.5).
- Pacienti s anamnézou nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrkového nervu (NAION).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Funkcia pečene

Zvýšené hladiny pečeňových aminotransferáz (AST a ALT) boli spojené s PAH a antagonistami endotelínových receptorov (ERA) (pozri časť 4.8). Yuvanci je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene s cirhózou alebo bez nej (Childova-Pughova trieda C) alebo zvýšenou hladinou pečeňových aminotransferáz vyššou ako 3-násobok hornej hranice normy ($> 3 \times \text{HHN}$). Pred začatím liečby liekom Yuvanci sa majú vykonať testy pečeňových enzýmov (pozri časti 4.2 a 4.3).

Pacienti majú byť sledovaní z hľadiska prejavov poškodenia pečene a odporúča sa mesačné monitorovanie ALT a AST. Ak sa vyskytne trvalé, nevysvetliteľné, klinicky významné zvýšenie hladín aminotransferáz alebo ak je zvýšenie sprevádzané zvýšením bilirubínu $> 2 \times \text{HHN}$ alebo klinickými príznakmi poškodenia pečene (napr. žltacka), podávanie Yuvanci sa má ukončiť.

Opätovné začatie podávania Yuvanci sa môže zväziť po návrate hladín pečeňových enzýmov do normálneho rozmedzia u pacientov, u ktorých sa nevyskytli klinické príznaky poškodenia pečene. Odporúča sa poradiť sa s hepatológom.

Použitie u žien vo fertilnom veku

Liečba liekom Yuvanci sa má začať u žien vo fertilnom veku len vtedy, ak sa overila neprítomnosť tehotenstva, poskytlo sa vhodné poradenstvo o antikoncepcii a používa sa spoľahlivá antikoncepcia (pozri časti 4.3 a 4.6). Ženy nemajú otehotnieť 1 mesiac po ukončení podávania Yuvanci. Počas liečby liekom Yuvanci sa odporúčajú mesačné tehotenské testy, ktoré umožnia včasné zistenie tehotenstva.

Koncentrácia hemoglobínu

S antagonistami endotelínových receptorov (ERA) vrátane macitentanu sa spája zníženie koncentrácie hemoglobínu (pozri časť 4.8). V placebom kontrolovaných štúdiách nebol pokles koncentrácie hemoglobínu súvisiaci s macitentanom progresívny, stabilizoval sa po prvých 4 – 12 týždňoch liečby a počas chronickej liečby zostal stabilný. Pri liečbe macitentanom a inými ERA boli hlásené prípady anémie vyžadujúce transfúziu krviniek. Začatie podávania Yuvanci sa neodporúča u pacientov so závažnou anémiou. Odporúča sa, aby sa pred začatím liečby liekom Yuvanci merali koncentrácie hemoglobínu a aby sa testy počas liečby opakovali podľa klinickej indikácie.

Plúcna venookluzívna choroba

Pri použití vazodilatancií (najmä prostacyklínov) u pacientov s plúcnou venookluzívnou chorobou boli hlásené prípady plúcneho edému. Preto ak sa pri podávaní Yuvanci u pacientov s PAH objavia prejavy plúcneho edému, treba zväziť možnosť plúcnej venookluzívnej choroby. Keďže nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o podávaní Yuvanci pacientom s venookluzívnou chorobou, podávanie Yuvanci týmto pacientom sa neodporúča.

Zrak

V súvislosti s užívaním tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR spontánne ustúpila po ukončení liečby tadalafilom. Pokiaľ ide o NAION, analýzy údajov z pozorovaní naznačujú zvýšené riziko akútnej NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou po expozícii tadalafilu alebo iným inhibítorom PDE5. Všetci pacienti užívajúci Yuvanci majú byť poučení, že v prípade náhlej poruchy zraku, zhoršenia zrakovkej ostrosti a/alebo skreslenia zraku majú prestať užívať Yuvanci a majú sa

okamžite poradiť s lekárom (pozri časť 4.3). Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice vrátane retinitis pigmentosa neboli zaradení do klinických štúdií a použitie u týchto pacientov sa neodporúča.

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po použití tadalafile boli hlásené prípady náhlej straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako je vek, cukrovka, hypertenzia, predchádzajúca anamnéza straty sluchu a súvisiace ochorenia spojivového tkaniva), pacienti majú byť upozornení, aby v prípade náhleho zhoršenia alebo straty sluchu okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

Priapizmus a anatomická deformácia penisu

U mužov liečených inhibítormi PDE5 bol hlásený priapizmus. Pacienti, u ktorých sa vyskytne erekcia trvajúca 4 hodiny alebo dlhšie, majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Ak sa priapizmus okamžite nelieči, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a trvalej strate potencie. Yuvanci sa má používať s opatnosťou u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (ako je angulácia, kavérnózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov, ktorí majú ochorenia, ktoré ich môžu predisponovať k priapizmu (ako je kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Porucha funkcie obličiek

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním Yuvanci u pacientov podstupujúcich dialýzu, preto sa Yuvanci v tejto populácii neodporúča. Použitie Yuvanci u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť počas liečby macitentanom vyššie riziko výskytu hypotenzie a anémie. Preto sa má počas užívania Yuvanci zvažovať monitorovanie krvného tlaku a hemoglobínu.

Interakcie

Používaniu Yuvanci sa treba vyhnúť u pacientov chronicky užívajúcich silné induktory CYP3A4 a neodporúča sa u pacientov, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A4. Pri súbežnom podávaní Yuvanci so stredne silným inhibítorom CYP3A4 a CYP2C9 je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

Kardiovaskulárne ochorenia

Použitie Yuvanci sa neodporúča u pacientov s niektorým z nasledujúcich kardiovaskulárnych ochorení, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

- klinicky významné ochorenie aortálnej a mitrálnej chlopne
- perikardiálna konstriktia
- reštriktívna alebo kongestívna kardiomyopatia
- významná dysfunkcia ľavej komory
- život ohrozujúce arytmie
- symptomatická ischemická choroba srdca
- nekontrolovaná hypertenzia

Tadalafile má systémové vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu viesť k prechodnému zníženiu krvného tlaku. Lekári majú starostlivo zvažovať, či takéto vazodilatačné účinky nemôžu mať nepriaznivý vplyv na ich pacientov s určitými základnými ochoreniami, ako je závažná obštrukcia výtok ľavej komory, deplécia tekutín, autonómna hypotenzia, alebo na pacientov s pokojovou hypotenziou.

U pacientov užívajúcich alfa₁-blokátory môže súbežné podávanie tadalafile u niektorých pacientov viesť k symptomatickej hypotenzii. Preto sa kombinácia Yuvanci a doxazosínu neodporúča.

V dvojito zaslepenej časti štúdie A DUE boli v priebehu jedného mesiaca od začatia podávania Yuvanci u pacientov starších ako 65 rokov, ktorí neboli predtým liečení liekmi špecifickými pre PAH, hlásené prípady zlyhávania srdca ($n = 4$). Dva prípady zo štyroch ustúpili počas liečby, zatiaľ čo vo zvyšných dvoch bola liečba ukončená z dôvodu iných nežiaducich udalostí [novozistená diagnóza pľúcnej venookluzívnej choroby (vylúčená na základe protokolu štúdie) a anémia].

Pomocné látky so známym účinkom

Yuvanci obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na Yuvanci

Silné induktory CYP3A4

Silné induktory CYP3A4 vrátane rifampicínu, ľubovníka bodkovaného, karbamazepínu a fenytoínu môžu znížiť účinnosť Yuvanci. Súbežnému užívaniu Yuvanci sa treba vyhnúť.

Rifampicín (600 mg denne) znížil expozíciu macitentanu v rovnovážnom stave o 79 %, ale neovplyvnil expozíciu aktívnemu metabolitu.

Rifampicín (600 mg denne) znížil AUC tadafilu o 88 % a C_{max} o 46 % v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} pre samotný tadafil (10 mg).

Silné inhibítory CYP3A4

Kombinácia Yuvanci so silnými inhibítormi CYP3A4, ako je itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, ritonavir a sachinavir, sa neodporúča.

Ketokonazol (400 mg jedenkrát denne) zvýšil expozíciu macitentanu približne 2-násobne. Expozícia aktívnemu metabolitu macitentanu sa znížila o 26 %.

Ketokonazol (200 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadafilu (10 mg) po jednorazovej dávke 2-násobne a hodnotu C_{max} o 15 % v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} pre samotný tadafil.

Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadafilu (20 mg) po jednorazovej dávke 4-násobne a hodnotu C_{max} o 22 %.

Ritonavir (200 mg dvakrát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu tadafilu (20 mg) po jednorazovej dávke (AUC) 2-násobne bez zmeny C_{max} .

Ritonavir (500 mg alebo 600 mg dvakrát denne) zvýšil expozíciu tadafilu (20 mg) po jednorazovej dávke (AUC) o 32 % a znížil hodnotu C_{max} o 30 %.

Duálne stredne silné inhibítory CYP3A4 a CYP2C9

Pri súbežnom podávaní Yuvanci so stredne silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol a amiodarón) je potrebná opatrnosť.

Flukonazol 400 mg denne, ktorý je stredne silným duálnym inhibítorom CYP3A4 a CYP2C9, môže na základe fyziologického farmakokinetického modelovania (PBPK) zvýšiť expozíciu macitentanu

približne 3,8-násobne. V expozícii aktívnemu metabolitu macitentanu sa však nezaznamenala žiadna klinicky významná zmena. Je potrebné zvážiť neistoty takéhoto modelovania.

Súbežné podávanie stredne silných inhibítorov CYP3A4 so stredne silnými inhibítormi CYP2C9

Stredne silný inhibítor CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, cyklosporín, diltiazém, erytromycín, verapamíl) a stredne silný inhibítor CYP2C9 (napr. mikonazol a piperín) sa majú podávať opatrne, ak sa podávajú súbežne s Yuvanci.

Súbežné podávanie stredne silných inhibítorov CYP3A

Cyklosporín A (100 mg dvakrát denne), čo je kombinovaný inhibítor CYP3A4 a OATP, v štúdiách *in vivo* nezmenil expozíciu macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu v rovnovážnom stave v klinicky relevantnom rozsahu.

Účinky Yuvanci na iné lieky

Perorálne antikoncepcčné tablety

V štúdiách *in vivo* nemal macitentan 10 mg jedenkrát denne vplyv na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie (noretisterón 1 mg a etinylestradiol 35 µg). V rovnovážnom stave tadafafil (40 mg jedenkrát denne) zvýšil expozíciu etinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % v porovnaní s perorálnou antikoncepciou podávanou s placebom. Tadafafil nemal štatisticky významný účinok na levonorgestrel, čo naznačuje, že účinok na etinylestradiol je spôsobený inhibíciou črevnej sulfatácie sprostredkovanou tadafafilom. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný, avšak pre pacientov užívajúcich Yuvanci je spoľahlivá antikoncepcia povinná (pozri časť 4.6).

Terbutalín

Pri perorálnom podaní terbutalínu možno očakávať podobné zvýšenie AUC a C_{max} , aké bolo pozorované pri etinylestradiole, pravdepodobne z dôvodu inhibície črevnej sulfatácie spôsobenej tadafafilom. Klinický význam tohto zistenia je nejasný.

Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

Keď sa tadafafil 10 mg podával spolu s teofylínom (neselektívnym inhibítorom fosfodiesterázy), nezistila sa žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zvýšenie srdcovej frekvencie.

Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

Macitentan podávaný vo forme viacnásobných dávok 10 mg jedenkrát denne nemal žiadny vplyv na expozíciu S-warfarínu (substrát CYP2C9) alebo R-warfarínu (substrát CYP3A4) po jednorazovej dávke 25 mg warfarínu. Farmakodynamický účinok warfarínu na medzinárodný normalizovaný pomer (INR) nebol macitentanom ovplyvnený. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu nebola ovplyvnená warfarínom. Tadafafil (10 a 20 mg) nemal klinicky významný vplyv na expozíciu (AUC) S-warfarínu alebo R-warfarínu ani neovplyvňoval zmeny protrombínového času vyvolané warfarínom a nezosilnil zvýšenie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

Tadafafil (40 mg jedenkrát denne) nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu (substrát P-gp).

Lieky na báze substrátu proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP):

V štúdiách *in vivo* nemal macitentan 10 mg jedenkrát denne vplyv na farmakokinetiku liekov na báze substrátu BCRP (riociguát 1 mg; rosuvastatín 10 mg).

Farmakodynamické interakcie

Nitráty

V klinických štúdiách sa preukázalo, že tadafafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Táto interakcia trvala viac ako 24 hodín a po uplynutí 48 hodín od poslednej dávky tadafafilu

už nebola detegovateľná. Preto je podávanie Yuvanci pacientom, ktorí užívajú akúkoľvek formu organických nitrátov, ako je nitroglycerín, izosorbíd a amylnitrát, kontraindikované (pozri časť 4.3).

Riociguát

V klinických štúdiách sa preukázalo, že riociguát zvyšuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúmanej populácii sa nepreukázal priaznivý klinický účinok kombinácie. Súbežné používanie riociguátu s inhibítormi PDE5 vrátane tadalafilu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov kalciových kanálov)

Súbežné podávanie doxazosínu (4 a 8 mg denne) a tadalafilu (5 mg denná dávka a 20 mg ako jednorazová dávka) významne zvyšuje účinok tohto alfa-blokátora na zníženie krvného tlaku. Tento účinok trvá najmenej dvanásť hodín a môže byť symptomatický, vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča.

V interakčných štúdiách vykonaných na obmedzenom počte zdravých dobrovoľníkov neboli tieto účinky pri alfuzosíne alebo tamsulozíne zaznamenané.

U pacientov, ktorí súbežne užívajú antihypertenzíva, môže tadalafil 20 mg vyvolať zníženie krvného tlaku, ktoré (s výnimkou doxazosínu – pozri vyššie) je vo všeobecnosti malé a pravdepodobne nie je klinicky významné.

Alkohol

Koncentrácia alkoholu nebola ovplyvnená súbežným podaním tadalafilu (10 mg alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentráciách tadalafilu po súbežnom podaní s alkoholom. Tadalafil (20 mg) nezvýšil priemerný pokles krvného tlaku spôsobený alkoholom (0,7 g/kg alebo približne 180 ml 40 % alkoholu [vodky] u 80 kg muža), ale u niektorých osôb sa pozorovali posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Pacienti majú byť informovaní o týchto potenciálnych vedľajších účinkoch. Účinok alkoholu na kognitívne funkcie sa tadalafilom (10 mg) nezvýšil.

Prostacyklín a jeho analógy, ako je epoprostenol alebo iloprost

Účinnosť a bezpečnosť Yuvanci podávaného súbežne s prostacyklínom alebo jeho analógmi sa v kontrolovaných klinických štúdiách neskúmala. Preto sa v prípade súbežného podávania odporúča opatrnosť.

Liečba erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 alebo iných liekov na erektilnú dysfunkciu sa neskúmala. Pacienti majú byť informovaní, aby neužívali Yuvanci s týmito liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Liečba liekom Yuvanci sa má začať u žien vo fertilnom veku len vtedy, ak sa overila neprítomnosť tehotenstva, poskytlo sa vhodné poradenstvo o antikoncepcii a používa sa spoľahlivá antikoncepcia (pozri časti 4.3 a 4.4). Ženy nemajú otehotnieť 1 mesiac po ukončení podávania Yuvanci. Počas liečby liekom Yuvanci sa odporúčajú každomesačné tehotenské testy, ktoré umožnia včasné zistenie tehotenstva.

Yuvanci je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Yuvanci u gravidných žien.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití macitentanu u gravidných žien. Štúdie s macitentanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je zatiaľ známe.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití tadalafilu u gravidných žien.

Yuvanci je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa účinné látky Yuvanci vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie macitentanu do mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Yuvanci je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Mužská plodnosť

Po liečbe macitentanom sa u samcov zvierat pozoroval rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie (pozri časť 5.3). U pacientov užívajúcich ERA sa pozorovalo zníženie počtu spermií. Macitentan podobne ako iné ERA môže mať nepriaznivý vplyv na spermatogézu u mužov.

Dve klinické štúdie s tadalafilom nenaznačili žiadne zhoršenie plodnosti u ľudí, hoci u niektorých mužov sa pozorovalo zníženie koncentrácie spermií.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Yuvanci má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. bolesť hlavy, hypotenzia), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacienti musia pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov vedieť, ako reagujú na Yuvanci.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa u pacientov liečených Yuvanci) z kombinovaných údajov dvojito zaslepanej/otvorenej štúdie A DUE boli anémia/zníženie hemoglobínu (22,2 %), edém/zadržiavanie tekutín (17,3 %) a bolesť hlavy (14,1 %). V tejto štúdii bola najčastejšou závažnou nežiaducou udalosťou anémia (1,1 % alebo 2 pacienti), potom nasledovalo búšenie srdca, hypotenzia, intermenštruačné krvácanie, edém/zadržiavanie tekutín a chrípka, z ktorých každá bola hlásená u 1 pacienta (0,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil uvedený nižšie je založený na údajoch pre Yuvanci a na známom bezpečnostnom profile jednotlivých zložiek, čiže macitentanu a tadalafilu.

Údaje o bezpečnosti Yuvanci boli získané z dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej klinickej štúdie fázy 3 (A DUE) a otvoreného predĺženia u pacientov s PAH. Celkový počet pacientov, ktorí dostávali Yuvanci, bol 185 pacientov s mediánom expozície Yuvanci 59,9 týždňov.

Známe nežiaduce reakcie pre macitentan a tadalafil, ktoré neboli pozorované v štúdiu A DUE, sú zahrnuté v tabuľke 1 na základe informácií o predpisovaní pre jednotlivé zložky macitentan a tadalafil.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u pacientov s PAH liečených Yuvanci, macitentanom a/alebo tadalafilom

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia^a
Infekcie a nákazy	bronchitída ^b	veľmi časté
	chrípka	časté
	infekcia močových ciest	časté
	infekcia horných dýchacích ciest	časté
	faryngitída ^b	časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia/zníženie hemoglobínu ^c	veľmi časté
	leukopénia	časté
	trombocytopénia ^a	časté
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita ^a (vrátane pruritu ^d)	časté
	angioedém ^a	časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté
	synkopa	veľmi časté
	migréna ^a	časté
	záchvat ^e	menej časté
	prechodná amnézia ^e	menej časté
	mozgová príhoda ^e (vrátane hemoragických príhod)	neznáme ^f
Poruchy oka	rozmazané videnie	časté
	nearteritická predná ischemická neuropatia zrkovitého nervu (NAION) ^e	neznáme ^f
	vaskulárna oklúzia sietnice ^e	neznáme ^f
	porucha zorného poľa ^e	neznáme ^f
	centrálne serózne chorioretinopatie ^e	neznáme ^f
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus ^e	menej časté
	náhla strata sluchu ^e	neznáme ^f
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	časté
	tachykardia ^a	časté
	náhla srdcová smrť ^e	menej časté
	infarkt myokardu ^e	neznáme ^f
	nestabilná angina pectoris ^e	neznáme ^f
	ventrikulárna arytmia ^e	neznáme ^f
Poruchy ciev	návaly tepla ^{a,g}	veľmi časté
	hypotenzia	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	nazofaryngitída ^a (vrátane nazálnej kongescie, kongescie prínosových dutín a rinitídy)	veľmi časté
	epistaxa	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea ^a	veľmi časté
	dyspepsia ^a	veľmi časté
	abdominálny diskomfort ^a	veľmi časté
	bolesť brucha ^a	veľmi časté
	vracanie	časté
	gastroezofágová refluxová choroba	časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladiny transamináz	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	časté
	urtikária ^e	menej časté

	hyperhidróza ^e	menej časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm ^e	neznáme ^f
	exfoliatívna dermatitída ^e	neznáme ^f
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia ^a	veľmi časté
	bolesť chrbta ^a	veľmi časté
	bolesť v končatine ^a	veľmi časté
Poruchy obličiek a močových ciest	hematúria ^e	menej časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	zvýšené krvácanie z maternice ^h	časté
	priapizmus ^e	menej časté
	krvácanie z penisu ^e	menej časté
	hematospermia ^e	menej časté
	dlhotrvajúce erekcie ^e	neznáme ^f
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	edém ⁱ	veľmi časté
	retencia tekutín ⁱ	veľmi časté
	opuch tváre	časté
	bolesť na hrudníku	časté

^a Keď sa rovnaká nežiaduca reakcia pozorovala pri viac ako jednom lieku (t. j. pri macitentan, tadalafil a Yuvanci), je uvedená kategória, ktorá predstavuje najvyššiu frekvenciu.

^b Nepozorované pri Yuvanci v údajoch z dvojito zaslepenej štúdie, ale hlásené pri monoterapii macitentanom.

^c Zahŕňa anémiu, anémiu z nedostatku železa, anémiu pri chronickom ochorení, zníženú hladinu hemoglobínu, normochrómnu anémiu, pancytopéniu, anémiu pri strate krvi a myelofibrózu.

^d Pri macitentan sa pozoroval pruritus s frekvenciou výskytu menej časté.

^e Nepozorované pri Yuvanci v údajoch z dvojito zaslepenej štúdie, ale hlásené pri monoterapii tadalafilom.

^f Udalosti, ktoré neboli hlásené v registračných štúdiách a nie je možné ich odhadnúť z dostupných údajov. Nežiaduce reakcie boli do tabuľky zaradené v dôsledku údajov z postmarketingových alebo klinických štúdií zameraných na používanie tadalafilu pri liečbe erektilnej dysfunkcie

^g Zahŕňa začervenanie a návaly tepla.

^h Zahŕňa silné menštruačné krvácanie, intermenštruačné krvácanie, polymenoragiu a vaginálne krvácanie. Frekvencia na základe expozície u žien.

ⁱ Zahŕňa periférny edém, periférny opuch, generalizovaný edém, opuch, edém kostnej drene, retenciu tekutín, opuch kĺbov, edém, hypervolémiu a perikardiálny výpotok.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypotenzia

Hypotenzia bola spojená s používaním ERA vrátane macitentanu. V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bola incidencia hypotenzie 7,5 % v skupine s Yuvanci; v skupinách s macitentanom a tadalafilom v monoterapii neboli hlásené žiadne príhody hypotenzie. Výskyt hypotenzie pri Yuvanci v kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej štúdii bol 6,5 %.

V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN s macitentanom u pacientov s PAH bola hypotenzia hlásená u 7,0 % pacientov v skupine na monoterapii macitentanom 10 mg a u 4,4 % pacientov v skupine s placebom.

Edém/retencia tekutín

S používaním ERA vrátane macitentanu sa spája edém/retencia tekutín. V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol výskyt edému/retencie tekutín 20,6 % v skupine s Yuvanci, 14,3 % v skupine s macitentanom v monoterapii a 15,9 % v skupine s tadalafilom v monoterapii. Výskyt edému/retencie tekutín pre Yuvanci v kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze bol 17,3 %.

V štúdii SERAPHIN bol výskyt nežiaducich udalostí vo forme edému v skupine liečenej macitentanom 10 mg v monoterapii 21,9 % a v skupine s placebom 20,5 %.

Abnormálne hodnoty výsledkov laboratórnych vyšetrení

Pečeňové aminotransferázy

V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol výskyt zvýšených hladín aminotransferáz $\geq 3 \times \text{HHN}$ 1,0 % v skupine s Yuvanci a 4,5 % v skupine s tadalafilom. V skupine s macitentanom nebol hlásený výskyt zvýšených hladín aminotransferáz $\geq 3 \times \text{HHN}$. Výskyt zvýšených hladín aminotransferáz $\geq 3 \times \text{HHN}$ bol 3,4 % a výskyt zvýšených hladín aminotransferáz $\geq 8 \times \text{HHN}$ bol 1,1 % v skupine s Yuvanci v kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze.

V štúdií SERAPHIN bol výskyt zvýšených hladín aminotransferáz (ALT/AST) $> 3 \times \text{HHN}$ 3,4 % pri monoterapii macitentanom 10 mg a 4,5 % pri placebe. Zvýšené hladiny $> 5 \times \text{HHN}$ sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených macitentanom 10 mg v monoterapii v porovnaní s 2 % pacientov užívajúcich placebo.

Pokles hemoglobínu a anémia

V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol výskyt anémie 18,7 % v skupine s Yuvanci, 2,9 % v skupine s macitentanom a 2,3 % v skupine s tadalafilom. Priemerný pokles koncentrácie hemoglobínu z východiskovej hodnoty do 16. týždňa bol väčší s Yuvanci v porovnaní s macitentanom a tadalafilom: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) a 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) v skupinách s Yuvanci, macitentanom a tadalafilom v uvedenom poradí. V kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze štúdie sa liečba s Yuvanci spájala s poklesom priemernej koncentrácie hemoglobínu z východiskovej hodnoty do 47. týždňa o 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) (106 pacientov).

V štúdií SERAPHIN bola monoterapia macitentanom 10 mg spojená s priemerným poklesom hemoglobínu o 1 g/dl (0,69 mmol/l) oproti placebu.

Biele krvinky

V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol priemerný pokles leukocytov z východiskovej hodnoty do 16. týždňa väčší s Yuvanci v porovnaní s macitentanom a tadalafilom: $1,4 \times 10^9/\text{l}$ v skupine s Yuvanci a $0,5 \times 10^9/\text{l}$ v skupine s macitentanom a tadalafilom. V kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze štúdie bola liečba s Yuvanci spojená so znížením priemerného počtu leukocytov z východiskovej hodnoty do 47. týždňa o $1,2 \times 10^9/\text{l}$ (106 pacientov).

V štúdií SERAPHIN bola monoterapia macitentanom 10 mg spojená s poklesom priemerného počtu leukocytov oproti východiskovej hodnote o $0,7 \times 10^9/\text{l}$ v porovnaní so žiadnou zmenou u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Trombocyty

V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol priemerný pokles trombocytov z východiskovej hodnoty do 16. týždňa v skupine s Yuvanci $16,2 \times 10^9/\text{l}$ v porovnaní s $19,3 \times 10^9/\text{l}$ v skupine s macitentanom a $5,6 \times 10^9/\text{l}$ v skupine s tadalafilom. V kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze liečby v štúdií sa liečba s Yuvanci spájala s poklesom priemerného počtu trombocytov o $16,6 \times 10^9/\text{l}$ z východiskovej hodnoty do 47. týždňa (104 pacientov).

V štúdií SERAPHIN bol macitentan 10 mg v monoterapii spojený s poklesom priemerného počtu trombocytov z východiskovej hodnoty o $17 \times 10^9/\text{l}$ oproti priemernému zníženiu o $11 \times 10^9/\text{l}$ u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Macitentan sa podával zdravým osobám v jednorazovej dávke až do 600 mg. Pozorovali sa nežiaduce reakcie ako bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie. Tadalafil sa podával zdravým osobám v jednorazovej dávke až do 500 mg. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali pri nižších dávkach. Na základe údajov o jednotlivých zložkách je nepravdepodobné, že by dialýza bola účinná. V prípade predávkovania sa musia podľa potreby prijať štandardné podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, antihypertenzíva na pľúcnu artériálnu hypertenziu, ATC kód: C02KX54.

Mechanizmus účinku

Yuvanci je kombinovaná liečba jednou tabletou, ktorá obsahuje dve perorálne zložky s rôznymi mechanizmami účinku na zlepšenie pľúcnej artériovej hypertenzie: macitentan, ktorý je antagonistom endotelínových receptorov (ERA), a tadalafil, ktorý je inhibítorom fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i).

Macitentan je perorálne účinný silný antagonist endotelínových (ET) receptorov aktívny na receptoroch ET_A a ET_B a približne 100-násobne selektívnejší pre ET_A v porovnaní s ET_B *in vitro*. Macitentan vykazuje vysokú afinitu a pretrvávajúce obsadenie receptorov ET v ľudských bunkách hladkého svalstva pľúcnych tepien. ET-1 a jeho receptory (ET_A a ET_B) sprostredkujú rôzne účinky, ako je vazokonstrikcia, fibróza, proliferácia, hypertrofia a zápal. Pri ochoreniach, ako je PAH, je lokálny ET systém regulovaný a podieľa sa na hypertrofii ciev a poškodení orgánov.

Tadalafil je silný a selektívny inhibítor PDE5, enzýmu zodpovedného za degradáciu cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Pľúcna artériová hypertenzia je spojená s poruchou uvoľňovania oxidu dusnatého cievnym endotelom a následným znížením koncentrácie cGMP v hladkom svalstve pľúcnych ciev. PDE5 je prevládajúca fosfodiesteráza v pľúcnej vaskulatúre. Inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje koncentrácie cGMP, čo vedie k relaxácii buniek hladkého svalstva pľúcnych ciev a k vazodilatácii pľúcneho cievneho riečiska.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Yuvanci sa preukázala v medzinárodnej multicentrickej dvojito zaslepenej adaptívnej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami (A DUE) u 187 pacientov s PAH (WHO FC II-III). Cieľom štúdie bolo porovnať účinnosť a bezpečnosť Yuvanci s macitentanom v monoterapii alebo s tadalafilom v monoterapii. Pacienti s pľúcnou vaskulárnou rezistenciou (PVR) najmenej 240 dyn × s/cm⁵ boli randomizovaní na užívanie Yuvanci (macitentan 10 mg a tadalafil 40 mg) (n = 108), 10 mg macitentanu v monoterapii (n = 35) alebo 40 mg tadalafilu v monoterapii (n = 44) jedenkrát denne.

Pacienti, ktorí na začiatku liečby neužívali terapeutickú dávku PDE-5i, dostávali počas 1-týždňového titračného obdobia macitentan 10 mg a tadalafil 20 mg.

Pacienti, ktorí dostávali liečbu počas obdobia dvojito zaslepenej liečby (n = 186), boli buď bez akejkoľvek predchádzajúcej monoterapie špecificky zameranej na PAH (52,7 %), alebo užívali ERA (17,2 %), alebo PDE5i (30,1 %). Zaradení pacienti mali idiopatickú PAH (50,5 %), dedičnú PAH (4,8 %), PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva (34,9 %) alebo PAH spojenú s vrodenou srdcovou chorobou (3,2 %). Priemerný vek pacientov bol 50,2 roka (rozpätie 18 – 80 rokov), Z nich 20,4 % malo ≥ 65 rokov, 22 % tvorili muži a 61,8 % belosi. V čase zaradenia do štúdie bolo 51,1 % pacientov zaradených do funkčnej triedy II podľa WHO a 48,9 % do funkčnej triedy III podľa WHO.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bola zmena PVR vyjadrená ako pomer stavu v 16. týždni k východiskovému stavu u pacientov s PAH na porovnanie Yuvanci s jednotlivými monoterapiami.

Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena priemernej vzdialenosti prejdenej za 6 minút (6MWD, z angl. 6-minute walk distance) od východiskového stavu do 16. týždňa liečby u pacientov s PAH na porovnanie Yuvanci s jednotlivými monoterapiami.

Hemodynamika

Liečba s Yuvanci viedla k štatisticky významnému účinku 0,71 (95 % IS 0,61; 0,82, $p < 0,0001$), čo predstavuje 29 % zníženie PVR v porovnaní s macitentanom, a 0,72 (95 % IS 0,64; 0,80, $p < 0,0001$), čo predstavuje 28 % zníženie PVR v porovnaní s tadalafilom (tabuľka 2). Konzistentná účinnosť Yuvanci na primárny cieľový ukazovateľ sa pozorovala v podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy a východiskovej funkčnej triedy podľa WHO. Okrem toho sa konzistentná účinnosť pozorovala u pacientov, ktorí boli buď bez akejkoľvek predchádzajúcej liečby, alebo boli predtým liečení ERA alebo PDE5i.

Tabuľka 2: Zmena PVR od východiskového stavu do 16. týždňa liečby

	Bez predchádzajúcej liečby a predchádzajúca liečba ERA		Bez predchádzajúcej liečby a predchádzajúca liečba PDE-5i	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Východisková priemerná PVR (95 % IS)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1020)
Zníženie priemernej PVR v 16. týždni ($\text{dyn} \times \text{s/cm}^5$) (95 % IS)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Geometrický priemer PVR (16. týždeň/východiskový stav) (95 % IS)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
Pomery geometrických priemerov (95 % IS)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-stranná hodnota p		< 0,0001		< 0,0001

PVR = pľúcna vaskulárna rezistencia; IS = interval spoľahlivosti; n = počet pacientov.

Kapacita cvičenia

V porovnaní s macitentanom alebo tadalafilom bol pozorovaný numerický nárast 6MWD s Yuvanci (tabuľka 3).

Tabuľka 3: Zmena priemernej hodnoty 6MWD od východiskového stavu do 16. týždňa liečby

	Bez predchádzajúcej liečby a predchádzajúca liečba ERA		Bez predchádzajúcej liečby a predchádzajúca liečba PDE-5i	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Východisková priemerná hodnota (95 % IS)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Zmena od východiskovej hodnoty v 16. týždni (m) priemer (95 % IS)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)

Priemerné rozdiely (95 % IS)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-stranná hodnota p		0,38		0,06

IS = intervaly spoľahlivosti; 6MWD = vzdialenosť prejdenná za 6 minút; n = počet pacientov

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Yuvanci vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre PAH (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnosť macitentanu a tadalafilu podávaných vo forme Yuvanci bola porovnateľná s podávaním macitentanu 10 mg a tadalafilu 40 mg samostatne; bioekvivalencia bola stanovená po podaní jednorazovej dávky u zdravých osôb. Bioekvivalencia Yuvanci (10 mg macitentanu/20 mg tadalafilu) bola stanovená aj pre jednotlivé zložky 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

Absorpcia

Pri podaní tablety Yuvanci (10 mg macitentanu/40 mg tadalafilu) zdravým osobám s jedlom s vysokým obsahom tuku sa nepozoroval žiadny vplyv jedla na farmakokinetiku macitentanu a AUC tadalafilu zostala nezmenená, zatiaľ čo hodnota C_{max} sa zvýšila o 45 %. Toto zvýšenie C_{max} tadalafilu sa nepovažuje za klinicky významné.

Po podaní tablety Yuvanci (macitentan 10 mg a tadalafil 20 mg) zdravým osobám po jedle s vysokým obsahom tuku a vysokým obsahom kalórií sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike macitentanu 10 mg a tadalafilu 20 mg.

Macitentan

Maximálne plazmatické koncentrácie macitentanu sa dosahujú približne 9 hodín po podaní.

Tadalafil

Tadalafil sa ľahko absorbuje po perorálnom podaní a priemerná maximálna pozorovaná plazmatická koncentrácia (C_{max}) sa dosiahne v mediáne času približne 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Distribúcia

Macitentan

Macitentan a jeho aktívny metabolit sa vo veľkej miere viažu na plazmatické bielkoviny (> 99 %) predovšetkým na albumín a v menšej miere na alfa1-kyslý glykoproteín. Macitentan a jeho aktívny metabolit ACT-132577 sú dobre distribuované do tkanív, čo je indikované zdanlivým distribučným objemom (V_{ss}/F) približne 50 l macitentanu a 40 l ACT-132577.

Tadalafil

Priemerný distribučný objem je približne 77 l, čo svedčí o tom, že tadalafil je distribuovaný do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu v plazme viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek. Menej ako 0,0005 % podanej dávky sa objavilo v semene zdravých osôb.

Biotransformácia

Macitentan

Macitentan má štyri primárne metabolické dráhy. Oxidačnou depropyláciou sulfamidu vzniká farmakologicky aktívny metabolit. Táto reakcia je závislá od systému cytochrómu P450 (CYP), hlavne CYP3A4 (približne 99 %) s menším príspevím CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktívny metabolit cirkuluje v ľudskej plazme a môže prispievať k farmakologickému účinku. Z iných metabolických dráh vznikajú produkty bez farmakologickej aktivity. V týchto dráhach zohráva dominantnú úlohu CYP2C9 s menším príspevím CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil sa metabolizuje predovšetkým izoformou CYP3A4. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je metylkatechol glukuronid. Tento metabolit je pre PDE5 najmenej 13 000-krát menej účinný ako tadalafil. Preto sa neočakáva, že bude klinicky aktívny pri pozorovaných koncentráciách metabolitu.

Eliminácia

Macitentan

Plazmatické koncentrácie macitentanu a jeho aktívneho metabolitu klesajú pomaly so zdanlivým polčasom eliminácie približne 16 hodín a 48 hodín v uvedenom poradí. Macitentan sa vylučuje až po rozsiahlom metabolizme. Hlavná cesta vylučovania je močom, čo predstavuje asi 50 % dávky.

Tadalafil

Priemerný perorálny klírens tadalafilu je 3,4 l/h a priemerný polčas eliminácie je 24 hodín u zdravých osôb.

Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme neaktívnych metabolitov, hlavne stolicou (približne 61 % dávky) a v menšej miere močom (približne 36 % dávky).

Linearita/nelinearita

Macitentan

Po opakovanom podaní je farmakokinetika macitentanu úmerná dávke až do 30 mg vrátane.

Tadalafil

V rozmedzí dávok 2,5 až 20 mg sa expozícia tadalafilu (AUC) u zdravých osôb zvyšuje úmerne s dávkou. V rozmedzí od 20 mg do 40 mg sa pozoruje menej ako proporcionálne zvýšenie expozície. Počas dávkovania tadalafilu 20 mg a 40 mg jedenkrát denne sa ustálené plazmatické koncentrácie dosiahnu do 5 dní a expozícia je približne 1,5-násobne vyššia ako po jednorazovej dávke.

Farmakokinetické interakčné štúdie

Macitentan a tadalafil nemajú pri svojich klinických dávkach žiadny známy účinok na izoformy ani transportéry CYP450.

Macitentan alebo tadalafil ako substrát transportérov liekov

Macitentan nie je substrátom pre P-gp/MDR-1. Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú relevantnými substrátmi OATP1B1 a OATP1B3, ale vstupujú do pečene pasívnou difúziou. Tadalafil je substrátom P-gp.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika Yuvanci sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neskúmala.

Expozícia macitentanu a jeho aktívneho metabolitu bola u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek zvýšená 1,3- a 1,6-násobne v uvedenom poradí. Toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné pre monoterapiu macitentanom.

V klinických farmakologických štúdiách s použitím jednorazovej dávky tadalafilu (5 až 20 mg) sa expozícia tadalafilu (AUC) približne zdvojnásobila u osôb s miernou (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne ťažkou (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poruchou funkcie obličiek a u osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek na dialýze. U hemodialyzovaných pacientov bola hodnota C_{max} o 41 % vyššia ako hodnota pozorovaná u zdravých osôb. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu zanedbateľne.

Yuvanci sa neodporúča u pacientov podstupujúcich dialýzu alebo u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) z dôvodu zvýšenej expozície tadalafilu (AUC), nedostatku klinických skúseností a nedostatočnej schopnosti ovplyvniť klírens dialýzou (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika Yuvanci sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmala.

Expozícia macitentanu bola znížená o 21 %, 34 % a 6 % a v prípade aktívneho metabolitu o 20 %, 25 % a 25 % u osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene v uvedenom poradí. Toto zníženie sa nepovažuje za klinicky relevantné pre monoterapiu macitentanom.

Expozícia tadalafilu (AUC) u osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) je porovnateľná s expozíciou u zdravých osôb, keď sa podáva dávka 10 mg. K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Childova-Pughova trieda C). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o podávaní tadalafilu v dávke jedenkrát denne pacientom s poruchou funkcie pečene.

Pacienti s PAH

Expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu u pacientov s PAH bola približne 1,2-násobne a 1,3-násobne vyššia ako u zdravých osôb v uvedenom poradí.

Expozícia tadalafilu u pacientov s PAH bola 1,3-násobne vyššia ako u zdravých osôb. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky relevantné.

U starších osôb alebo z dôvodu rasy alebo pohlavia sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku macitentanu a tadalafilu.

U pacientov s diabetom sa nepozorujú žiadne klinicky relevantné účinky na farmakokinetiku tadalafilu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie s Yuvanci sa neuskutočnili. Predklinické toxikologické údaje sú založené na zisteniach v štúdiách s macitentanom a tadalafilom jednotlivo.

Macitentan

U psov bolo pozorované intimálne zhrubnutie koronárnych artérií pri expozícii 17-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí po 4 až 39 týždňoch liečby. Vzhľadom na citlivosť špecifickú pre jednotlivé druhy a bezpečnostnú rezervu sa toto zistenie považuje za nerelevantné pre ľudí.

Macitentan nebol genotoxický v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*. Macitentan nebol fototoxický *in vivo* po jednorazovej dávke pri expozícii až 24-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí. Dvojročné štúdie karcinogenity u potkanov a myši neodhalili karcinogénny potenciál pri expozícii 18- a 116-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí v uvedenom poradí.

V štúdiách dlhodobej toxicity bola u samcov potkanov a psov pozorovaná testikulárna tubulárna dilatácia s bezpečnostnou rezervou 11,6 respektíve 5,8. Tubulárna dilatácia bola úplne reverzibilná. Po dvoch rokoch liečby bola u potkanov pri expozícii 4-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia. Hypospermatogenéza bola pozorovaná v celoživotnej štúdii karcinogenity u potkanov a v štúdiách toxicity pri opakovanom podaní psom pri expozícii s bezpečnostnou rezervou 9,7 u potkanov a 23 u psov. Bezpečnostná rezerva pre fertilitu bola 18 u samcov a 44 u samíc potkanov.

Macitentan bol teratogénny u králikov a potkanov pri všetkých testovaných dávkach. U oboch druhov boli zaznamenané kardiovaskulárne abnormality a abnormality fúzie mandibulárneho oblúka.

Podávanie macitentanu samiciam potkanov v období od neskorej gravidity až do obdobia laktácie pri expozícii matky 5-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí spôsobilo znížené prežívanie mláďat a poškodenie reprodukčnej schopnosti potomkov, ktorí boli vystavení macitentanu počas neskorého vnútromaternicového obdobia a prostredníctvom mlieka počas dojčenia.

Liečba juvenilných potkanov od postnatálneho 4. dňa do 114. dňa spôsobila zníženie prírastku celkovej hmotnosti vedúce k sekundárnym účinkom na vývoj (oneskorenie zostupu semenníkov, reverzibilné skrátenie dĺžky dlhých kostí, predĺženie estrálneho cyklu). Pri expozícii 7-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí sa pozoroval nárast pre- a postimplantačných strát, pokles priemerného počtu mláďat, zníženie hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov. Pri expozícii 3,8-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí bola pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia a účinky na reprodukčné premenné a morfológiu spermií.

Tadalafil

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydroxypropylcelulóza
Čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza (E463a)
Laktóza, monohydrát
Stearan horečnatý (E470b)
Celulóza, mikrokryštalická (E460i)
Polysorbát 80 (E433)
Povidón (E1201)
Karboxymetylškrob, sodná soľ/Laurylsíran sodný

Yuvanci 10 mg/20 mg filmový obal

Hypromelóza
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Laktóza, monohydrát Mastenec (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg filmový obal

Hypromelóza
Laktóza, monohydrát Mastenec (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín (E1518)

6.2 Inkompatability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety

30 × 1 filmom obalená tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistroch s integrovaným vysúšadlom. Kontaktná vrstva produktu je polyetylénová vrstva bez vysúšadla.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety

30 × 1 filmom obalená tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistroch s integrovaným vysúšadlom. Kontaktná vrstva produktu je polyetylénová vrstva bez vysúšadla.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/24/1859/001

EU/1/24/1859/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: XXXX

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Yuvanci uvádza na trh, dostali všetci pacienti, u ktorých sa očakáva, že budú používať Yuvanci, tento vzdelávací materiál:

- Karta pacienta.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety
macitentan/tadalafíl

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafílu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 × 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1859/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety
macitentan/tadalafil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag Int

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety
macitentan/tadalafíl

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafílu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
30 × 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1859/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety
macitentan/tadalafíl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag Int

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Karta pacienta

Strana 1

Na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie Táto karta obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, o ktorých musíte vedieť počas liečby liekom Yuvanci. Túto kartu noste vždy so sebou a ukážte ju každému ošetrojúcemu lekárovi. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil filmom obalené tablety SK	Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi ihneď oznámili tehotenstvo alebo akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby s Yuvanci. Liečebné centrum: Meno predpisujúceho lekára: Telefónne číslo predpisujúceho lekára:
--	---

Strana 2

Strana 3

Gravidita Yuvanci môže poškodiť vývoj plodu. Preto nesmiete užívať Yuvanci, ak ste tehotná, a počas užívania Yuvanci nesmiete otehotnieť. Okrem toho ak trpíte pľúcnou artériovou hypertenziou, tehotenstvo môže vážne zhoršiť príznaky vášho ochorenia.	Antikoncepcia Počas užívania Yuvanci musíte používať spoľahlivú formu antikoncepcie. Všetky otázky, ktoré môžete mať, určite prediskutujte so svojim lekárom. Pred začatím liečby liekom Yuvanci a každý mesiac počas liečby je nutné urobiť si tehotenský test, aj keď si myslíte, že nie ste tehotná.
---	---

Strana 4

Strana 5

Tak ako iné lieky tejto triedy, aj Yuvanci môže mať účinky na pečeň. Lekár vám pred začatím liečby liekom Yuvanci a počas liečby urobí krvné testy, aby zistil, či vaša pečeň pracuje správne. Medzi prejavy, že vaša pečeň nemusí pracovať správne, patria: • nevoľnosť (nutkanie na vracanie) • vracanie • horúčka (vysoká teplota) • bolesť žalúdka (brucha) • žltacka (zožltnutie kože alebo očných bielok) • tmavý moč • svrbenie kože • letargia alebo únava (nezvyčajná únava alebo vyčerpanie) • syndróm podobný chrípke (bolesť kĺbov a svalov s horúčkou)	Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vašej liečby, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
---	--

Strana 6

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety macitentan/tadalafil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Yuvanci a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Yuvanci
3. Ako užívať Yuvanci
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yuvanci
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Yuvanci a na čo sa používa

Yuvanci obsahuje dve liečivá – macitentan a tadalafil. Macitentan patrí do skupiny liekov nazývaných antagonisti endotelínových receptorov (ERA). Tadalafil patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i).

Yuvanci sa používa u dospelých na dlhodobú liečbu pľúcnej artériálnej hypertenzie (PAH) s ochorením II. až III. triedy podľa funkčnej klasifikácie Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO). Používa sa ako alternatíva k užívaniu samostatných tabliet macitentanu a tadalafilu.

PAH je vysoký krvný tlak v krvných cievach, ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc (pľúcne tepny). U ľudí s PAH sú tieto tepny užšie, takže srdce sa musí viac namáhať, aby cez ne pumpovalo krv. To spôsobuje u ľudí pocit únavy, závrat a dýchavičnosť. Trieda odráža závažnosť ochorenia: pacienti s PAH II. triedy majú mierne obmedzenie fyzickej aktivity a pacienti s ochorením III. triedy majú výrazné obmedzenie fyzickej aktivity.

Yuvanci rozširuje pľúcne tepny, čím uľahčuje srdcu pumpovať cez ne krv. To znižuje krvný tlak, zmierňuje príznaky a vedie k zlepšeniu schopnosti vykonávať fyzickú aktivitu a zlepšuje priebeh ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Yuvanci

Neužívajte Yuvanci, ak:

- ste alergický na macitentan, tadalafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ste prekonali srdcový infarkt za posledných 90 dní.
- ste tehotná alebo ak by ste mohli otehotnieť, pretože nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu. Pozri časť 2 „Tehotenstvo a dojčenie“.
- dojčíte. Pozri časť 2 „Tehotenstvo a dojčenie“.

- máte závažné ochorenie pečene alebo máte veľmi vysoké hladiny pečeňových enzýmov v krvi. Porozprávajte sa so svojim lekárom, ktorý rozhodne, či je tento liek pre vás vhodný.
- máte veľmi nízky krvný tlak (90/50 mmHg).
- užívate nitráty alebo riociguát. Pozri časť 2 „Iné lieky a Yuvanci“.
- ste niekedy mali neareritickú prednú ischemickú neuropatiu zrakového nervu (NAION – stav označovaný aj ako „očná mŕtvica“), čiže stratu zraku v dôsledku zníženého prietoku krvi do oka.

Ak sa vás niečo z toho týka, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Pred užívaním Yuvanci a počas liečby budete potrebovať laboratórne testy, ktoré vám určí váš lekár:

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, váš lekár vás požiada, aby ste si urobili tehotenský test predtým, ako začnete užívať Yuvanci, a pravidelne (raz za mesiac) počas liečby. Pozri časť 2 „Tehotenstvo a dojčenie“.

Váš lekár vám odoberie krv na vyšetrenie toho:

- či vaša pečeň pracuje správne
- či máte anémiu (znížený počet červených krviniek)

Yuvanci môže spôsobiť zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (bielkovín), čo môže byť prejavom toho, že vaša pečeň nepracuje správne. Medzi ďalšie prejavy, že vaša pečeň nemusí správne pracovať, patria tieto príznaky:

- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- horúčka
- bolesť žalúdka (brucha)
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltacka)
- tmavo sfarbený moč
- svrbenie kože
- nezvyčajná únava alebo vyčerpanie (letargia alebo únava)
- syndróm podobný chrípke (bolesť kĺbov a svalov s horúčkou)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov počas liečby liekom Yuvanci, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

Yuvanci môže spôsobiť anémiu (znížený počet červených krviniek). Ak sa u vás objaví akýkoľvek z nasledujúcich stavov, ktoré môžu byť príznakmi anémie, **oznámte to svojmu lekárovi:**

- závrat
- únava
- celkový pocit nepohody
- slabosť
- zrýchlený tep srdca
- palpitácie (silný tlkot srdca, ktorý môže byť rýchly alebo nepravidelný)
- bledosť

Pred užitím tabliet povedzte svojmu lekárovi, ak máte

- akékoľvek kardiovaskulárne ochorenia (súvisiace so srdcom a cievami) okrem pľúcnej hypertenzie vrátane týchto ochorení:
 - ochorenie aortálnej a mitrálnej chlopne (problémy s chlopňami v srdci, ktoré môžu ovplyvniť prietok krvi)
 - konstriekcia osrdcovníka (stav, pri ktorom sa osrdcovník, vak okolo srdca, stiahne, čo ovplyvňuje schopnosť srdca správne fungovať)

- reštriktívna alebo kongestívna kardiomyopatia (stav, pri ktorom je srdcový sval stuhnutý alebo slabý, čo vedie k problémom s účinným pumpovaním krvi)
- dysfunkcia ľavej komory (stav, pri ktorom ľavá strana srdca má problémy s účinným prečerpávaním krvi do ostatných častí tela)
- arytmie (abnormálny srdcový rytmus)
- ischemická choroba srdca (ochorenie srdca spôsobené zúžením alebo upchaním krvných ciev zásobujúcich srdcový sval)
- nekontrolovaná hypertenzia (vysoký krvný tlak, ktorý nie je dostatočne pod kontrolou)
- problémy s krvným tlakom, ako je výrazný pokles krvného tlaku pri vstávaní alebo keď je krvný tlak trvalo nižší ako normálny.
- akékoľvek dedičné ochorenie, ktoré spôsobuje poškodenie sietnice (membrána citlivá na svetlo v zadnej časti oka)
- závažný problém s pečeňou
- závažný problém s obličkami.

Ak máte problémy s obličkami, pred užívaním Yuvanci sa poraďte so svojím lekárom. Počas liečby s Yuvanci môžete mať vyššie riziko výskytu nízkeho krvného tlaku a anémie.

U pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou (obštrukcia pľúcnych žíl) môže užívanie liekov na liečbu PAH vrátane Yuvanci viesť k pľúcnemu edému (nahromadeniu tekutiny v pľúcach). **Okamžite informujte svojho lekára**, ak sa u vás pri užívaní Yuvanci objavia prejavy pľúcneho edému, ako je

- náhle, výrazné zhoršenie dýchavičnosti
- kašeľ
- únava po námahe
- ťažkosti s dýchaním v ľahu

Predtým ako začnete užívať Yuvanci, **oznámte svojmu lekárovi**, ak máte akúkoľvek deformáciu penisu, ako je:

- angulácia, stav, pri ktorom sa penis zakrivuje, pravdepodobne v dôsledku kavernózneho fibrózy (zjazvenie určitých tkanív v penise).
- Peyronieho choroba, stav u dospelých mužov, pri ktorom majú „plak“ zjazveného tkaniva, ktoré možno nahmatať, sprevádzaný zakrivením penisu.
- ochorenie, ktoré vás môže predisponovať k priapizmu (dlhotrvajúca a bolestivá erekcia, ktorá môže nastať bez sexuálnej stimulácie), ako je abnormalita červených krviniek (kosáčikovitá anémia), rakovina kostnej drene (mnohopočetný myelóm) alebo rakovina krvných buniek (leukémia).

Ak sa počas liečby Yuvanci u vás vyskytne erekcia trvajúca 4 hodiny alebo dlhšie, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**.

Pri používaní tadalafilu a inhibítorov PDE5 sa vyskytli poruchy zraku a náhla strata zraku. Ak počas liečby zaznamenáte náhle zhoršenie alebo stratu zraku alebo ak je vaše videnie skreslené či tlmené, prestaňte užívať Yuvanci a **okamžite kontaktujte svojho lekára**.

U niektorých pacientov užívajúcich tadalafil bolo zaznamenané zhoršenie alebo náhla strata sluchu. Hoci nie je známe, či taká udalosť priamo súvisí s tadalafilom, ak sa u vás vyskytne zhoršenie alebo náhla strata sluchu, **okamžite kontaktujte svojho lekára**.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože Yuvanci nebol skúšaný u detí.

Iné lieky a Yuvanci

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi.

Neužívajte Yuvanci, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- riociguát (liek používaný na liečbu PAH a chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie)
- nitráty ako nitroglycerín, izosorbid a amylnitrat (na bolesť na hrudníku)

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov, ako sú:

Lieky, ktoré môžu znížiť účinnosť Yuvanci znížením množstva Yuvanci v krvi, ako je:

- ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie)
- fenytoín alebo karbamazepín (lieky používané na liečbu epilepsie)
- rifampicín (antibiotikum používané na liečbu infekcií)

Lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov Yuvanci, ako je:

- klaritromycín, telitromycín, ciprofloxacín, erytromycín (antibiotiká používané na liečbu infekcií)
- ritonavir, sachinavir (používaný na liečbu infekcií HIV)
- doxazosín (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémov s prostatou)
- nefazodón (používaný na liečbu depresie)
- ketokonazol (okrem použitia v šampóne), flukonazol, itakonazol, mikonazol, vorikonazol (lieky používané proti plesňovým infekciám)
- amiodarón (na kontrolu srdcového rytmu)
- cyklosporín (používaný na prevenciu odmietnutia orgánu po transplantácii), diltiazém, verapamil (na liečbu vysokého krvného tlaku alebo špecifických srdcových problémov)
- lieky podobné prostacyklínu, ako sú epoprostenol a iloprost (používané na liečbu PAH, zjazvenia pľúc a upchatých tepien)

Yuvanci a jedlo a alkohol

Ak užívate piperín ako výživový doplnok, môže to zmeniť spôsob, akým telo reaguje na niektoré lieky vrátane Yuvanci. V takom prípade sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Pitie alkoholu môže dočasne znížiť krvný tlak. Ak ste užili alebo plánujete užiť Yuvanci, vyhnite sa nadmernému pitiu (viac ako 5 jednotiek alkoholu), pretože to môže zvýšiť riziko závrátov pri vstávaní.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Yuvanci sa nesmie užívať počas tehotenstva, pretože môže poškodiť nenarodené dieťa. Pozri časť 2 „Neužívajte Yuvanci, ak“.

- Ak je možné, že by ste mohli otehotnieť, používajte počas užívania Yuvanci spoľahlivú formu antikoncepcie. O antikoncepcii sa poradte so svojím lekárom.
- Neužívajte Yuvanci, ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť.
- Ak otehotníte alebo si myslíte, že môžete byť tehotná počas užívania Yuvanci alebo krátko po ukončení liečby liekom Yuvanci (do 1 mesiaca), **okamžite vyhľadajte svojho lekára**.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, váš lekár vás požiada, aby ste si urobili tehotenský test predtým, ako začnete užívať Yuvanci, a pravidelne (raz za mesiac) počas užívania Yuvanci.

Nie je známe, či Yuvanci prechádza do materského mlieka. Počas užívania Yuvanci nedojčíte. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak plánujete dojčiť. Pozri časť 2 „Neužívajte Yuvanci, ak“.

Plodnosť

Yuvanci môže u mužov spôsobiť zníženie počtu spermií. Ak plánujete mať deti, poraďte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Yuvanci môže spôsobiť vedľajšie účinky, ako sú bolesti hlavy a nízky krvný tlak (uvedené v časti 4), a príznaky pľúcnej arteriálnej hypertenzie môžu spôsobiť, že budete menej schopný viesť vozidlo. Pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov starostlivo skontrolujte, ako reagujete na Yuvanci.

Yuvanci obsahuje monohydrát laktózy a sodík

- Yuvanci obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.
- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Yuvanci

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Yuvanci je jedna 10 mg/40 mg tableta jedenkrát denne. V niektorých situáciách sa lekár môže rozhodnúť začať s nižšou dávkou 10 mg/20 mg jedenkrát denne. To umožní vášmu telu prispôbiť sa novému lieku. Ak takú dávku tolerujete, lekár vám potom zvýši dávku na jednu 10 mg/40 mg tabletu jedenkrát denne.

Prehltnite celú tabletu a zapite ju pohárom vody. Tabletu nežujte ani nelámta. Yuvanci môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Najlepšie je užívať tabletu každý deň v rovnakom čase.

Ak užijete viac Yuvanci, ako máte

Okamžite kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Môže sa u vás vyskytnúť ktorýkoľvek z vedľajších účinkov popísaných v časti 4.

Ak zabudnete užiť Yuvanci

Ak zabudnete užiť Yuvanci, užite dávku hneď, ako si spomeniete, a potom pokračujte v užívaní vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Yuvanci

Yuvanci je liečba, v ktorej budete musieť dlhodobo pokračovať na udržanie PAH pod kontrolou. Neprestaňte užívať Yuvanci, pokiaľ ste sa tak nedohodli so svojím lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Vedľajšie účinky uvedené nižšie boli pozorované pri Yuvanci alebo boli predtým hlásené pri liečivách (macitentan alebo tadalafil) obsiahnutých v Yuvanci a môžu sa vyskytnúť aj pri Yuvanci.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte liek užívať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- závažné alergické reakcie (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb).
 - Príznaky zahŕňajú opuch okolo očí, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, ktorý môže byť život ohrozujúci, ak opuch hrdla zablokuje dýchacie cesty. Ak sa u vás počas liečby s Yuvanci vyskytne niektorý z týchto príznakov, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- bolesť na hrudníku (môže postihovať až 1 z 10 osôb).
 - ak sa u vás počas liečby s Yuvanci vyskytne bolesť na hrudníku, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Na liečbu vašich príznakov nepoužívajte nitráty.
- priapizmus, čo je dlhotrvajúca a prípadne bolestivá erekcia, ktorá sa môže vyskytnúť bez sexuálnej stimulácie (môže postihovať až 1 zo 100 osôb).
 - Ak sa u vás počas liečby s Yuvanci vyskytne erekcia trvajúca dlhšie ako 4 hodiny, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- náhla strata zraku alebo skreslené, zahmlené, rozmazané centrálné videnie alebo náhle zhoršenie videnia. (Nie je známe, ako často môžu byť ľudia postihnutí týmito vedľajšími účinkami).
 - Ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky počas liečby s Yuvanci, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- edém/zadržiavanie tekutín (opuch), najmä členkov a chodidiel
- bolesť hlavy
- anémia (nízky počet červených krviniek) alebo znížená hladina hemoglobínu (bielkovina v červených krvinkách, ktorá prenáša kyslík v tele)
- nauzea (pocit nevoľnosti)
- dyspepsia (porucha trávenia)
- bolesť brucha
- nepohodlie v oblasti brucha
- nazofaryngitída (zápal hrdla a nosa)
- bronchitída (zápal dýchacích ciest)
- myalgia (bolesti svalov)
- bolesť chrbta
- bolesť v nohách a rukách
- sčervenanie kože

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vracanie
- gastroezofageálna refluxová choroba (spätný tok žalúdočnej kyseliny)
- synkopa (mdloba)
- migréna
- chrípka
- infekcia močových ciest (infekcia častí tela, ktoré zhromažďujú a vylučujú moč)
- infekcia dýchacích ciest (infekcia dýchacieho systému, infekcia hrudníka alebo nosa, dutín alebo hrdla, prechladnutie)
- faryngitída (zápal hrdla)
- epistaxa (krvácanie z nosa)
- palpitácie (silný tlkot srdca, ktorý môže byť rýchly alebo nepravidelný)
- tachykardia (zvýšený srdcový tep)
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, preukázané v krvných testoch
- leukopénia (nízky počet bielych krviniek)
- trombocytopénia (nízka hladina krvných doštičiek, čo sú bunky, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi)
- hypotenzia (nízky krvný tlak)
- rozmazané videnie
- zvýšené krvácanie z maternice
- vyrážka
- precitlivenosť (alergické reakcie) vrátane svrbenia

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- záchvat
- prechodná amnézia (strata pamäti)
- náhla srdcová smrť (keď srdce nečakane prestane biť, čo vedie k strate vedomia a smrti)
- urtikária (žihľavka)
- hyperhidróza (nadmerné potenie)
- krvácanie z penisu
- hematospermia (krv v semene a/alebo moči)
- tinnitus (zvonenie v ušiach)
- hematúria (krv v moči)

Neznáme (častot výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- mŕtvica
- infarkt myokardu (srdcový infarkt)
- nestabilná angina pectoris (bolesť na hrudníku)
- ventrikulárna arytmia (abnormálny srdcový rytmus, ktorý vzniká v dolných komorách srdca)
- Stevensov-Johnsonov syndróm (závažná vyrážka s pľuzgiermi a olupujúcou sa kožou, najmä okolo úst, nosa, očí a genitálií)
- exfoliatívna dermatitída (odlupovanie kože)
- vaskulárna oklúzia sietnice (krvná zrazenina v cievach zásobujúcich oko, ktorá môže spôsobiť rozmazané videnie alebo slepotu)
- porucha zorného poľa
- náhla strata sluchu

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Yuvanci

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte Yuvanci po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yuvanci obsahuje

Liečivá sú macitentan a tadalafil.

Jedna 10 mg/20 mg filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

Jedna 10 mg/40 mg filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety

Hydroxypropylcelulóza

Čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza (E463a)

Laktóza, monohydrát (pozri časť 2 Yuvanci obsahuje laktózu)

Stearan horečnatý (E470b)

Celulóza, mikrokryštalická (E460i)

Polysorbát 80 (E433)

Povidón (E1201)

Karboxymetylškrob, sodná soľ (pozri časť 2 Yuvanci obsahuje sodík)

Laurylsíran sodný

Obal tablety

Hypromelóza

Laktóza, monohydrát Oxid titaničitý (E171)

Triacetín (E1518)

Mastenec (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety obsahujú červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Yuvanci a obsah balenia

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety sú ružové podlhovasté tablety s vyrazeným označením „MT“ na jednej strane a „1020“ na druhej strane. Yuvanci 10 mg/20 mg sa dodáva ako 30 × 1 filmom obalená tableta v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou s integrovaným vysúšadlom.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety sú biele až takmer biele podlhovasté tablety s vyrazeným označením „MT“ na jednej strane a „1040“ na druhej strane. Yuvanci 10 mg/40 mg sa dodáva ako 30 × 1 filmom obalená tableta v hliníkových perforovaných blistroch s jednotlivou dávkou s integrovaným vysúšadlom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: 1 800 709 122

medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

janssenita@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.