

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Yuvanci 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete

Yuvanci 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Yuvanci 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana in 20 mg tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana in 40 mg tadalafil.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 10 mg/20 mg filmsko obložena tableta vsebuje približno 147 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena 10 mg/40 mg filmsko obložena tableta vsebuje približno 253 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Yuvanci 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete

Rožnate podolgovate filmsko obložene tablete velikosti 13 mm × 6 mm z vtisnjeno oznako "1020" na eni strani in "MT" na drugi.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete

Bele do skoraj bele podolgovate filmsko obložene tablete velikosti 15 mm × 7 mm z vtisnjeno oznako "1040" na eni strani in "MT" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yuvanci je kot nadomestno zdravljenje indicirano za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri odraslih bolnikih s funkcijskim razredom II do III po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), ki že prejemajo kombinirano zdravljenje z macitentanom in tadalafilom sočasno v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju PAH.

Odmerjanje

Priporočljivi odmerek zdravila Yuvanci je ena 10 mg/40 mg tableta peroralno enkrat na dan.

- Za bolnike, ki trenutno prejemajo 10 mg macitentana in 40 mg tadalafil v ločenih tabletah, je treba uporabiti Yuvanci 10 mg/40 mg tablete.
- Za bolnike, ki trenutno prejemajo 10 mg macitentana in 20 mg tadalafil v ločenih tabletah, je treba uporabiti Yuvanci 10 mg/20 mg tablete. Odmerek se lahko poveča na 10 mg/40 mg enkrat na dan, odvisno od prenašanja zdravila.

Zdravilo Yuvanci je treba jemati vsak dan ob približno enakem času.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Yuvanci, ga mora vzeti čimprej, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov hkrati, če je pozabil vzeti prejšnjega.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Uporaba zdravila Yuvanci ni priporočljiva pri bolnikih na dializi ali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Yuvanci je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter, s cirozo ali brez nje (Child-Pugh razreda C) ali s klinično pomembno zvišanimi koncentracijami jetrnih aminotransferaz nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ($> 3 \times \text{ZMN}$) (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A ali B) prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Yuvanci pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete niso deljive in jih je treba pogoltniti cele z vodo, s hrano ali brez nje. Vpliva lomljenja ali drobljenja niso raziskovali.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Akutni miokardni infarkt v zadnjih 90 dneh.
- Nosečnost (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Bolniki s hudo okvaro jeter, s cirozo ali brez nje (Child-Pugh razreda C) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
- Izhodiščne koncentracije jetrnih aminotransferaz (aspartat aminotransferaze - AST in/ali alanin aminotransferaze - ALT) $> 3 \times \text{ZMN}$ (glejte poglavji 4.2 in 4.4).
- Huda hipotenzija ($< 90/50$ mmHg).
- Sočasna uporaba nitratov ali spodbujevalcev gvanilat ciklaze (kot je riocigvat, glejte poglavje 4.5).

- Bolniki z anamnezo nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Delovanje jeter

S PAH in z antagonisti receptorjev endotelina (ERA - endothelin receptor antagonists) je povezano zvišanje koncentracij jetrnih aminotransferaz (AST in ALT) (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Yuvanci je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter s prisotno cirozo ali brez nje (Child-Pugh razreda C) ali z zvišanimi koncentracijami jetrnih aminotransferaz nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ($> 3 \times \text{ZMN}$). Pred uvedbo zdravila Yuvanci je treba pridobiti izvide preiskav jetrnih encimov (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Bolnike je treba spremljati glede znakov poškodbe jeter, priporočljivo je spremljanje koncentracij ALT in AST enkrat na mesec. Če pride do dolgotrajnega nepojasnjene klinično pomembnega zvišanja aminotransferaz ali če ta zvišanja spremlja zvišanje bilirubina $> 2 \times \text{ZMN}$ ali klinični simptomi poškodbe jeter (npr. ikterus), je treba zdravljenje z zdravilom Yuvanci prekiniti.

O ponovni uvedbi zdravila Yuvanci je mogoče razmisliti, ko se pri bolnikih, ki nimajo kliničnih simptomov poškodbe jeter, koncentracije jetrnih encimov vrnejo na normalo. Priporočljiv je posvet s hepatologom.

Uporaba pri ženskah v rodni dobi

Zdravljenje z zdravilom Yuvanci se sme ženski v rodni dobi uvesti le, če je potrjeno, da ženska ni noseča, če je prejela ustrezne nasvete glede kontracepcije in uporablja zanesljivo kontracepcijo (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Ženske še 1 mesec po prenehanju zdravljenja z zdravilom Yuvanci ne smejo zanositi. Priporočljivo je, da v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci enkrat na mesec opravijo test nosečnosti za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

Koncentracija hemoglobina

Zdravljenje z antagonisti receptorja endotelina, vključno z macitentanom, je povezano z znižanjem koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.8). V s placebom nadzorovanih študijah znižanje koncentracij hemoglobina zaradi macitentana ni bilo progresivno, stabiliziralo se je po prvih 4-12 tednih zdravljenja in ostalo stabilno med kroničnim zdravljenjem. Pri uporabi macitentana in drugih antagonistov receptorja endotelina so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje s transfuzijo krvnih celic. Uvedba zdravila Yuvanci ni priporočljiva pri bolnikih s hudo anemijo. Koncentracijo hemoglobina je priporočljivo izmeriti pred uvedbo zdravila Yuvanci in nato meritve med zdravljenjem ponavljati v skladu s kliničnimi indikacijami.

Pljučna venookluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatatorjev (zlasti prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno venookluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Če se pri bolnikih s PAH, ki prejema zdravilo Yuvanci pojavijo znaki pljučnega edema, je treba pomisliti na možnost pljučne venookluzivne bolezni. Ker ni kliničnih podatkov o uporabi zdravila Yuvanci pri bolnikih z venookluzivno boleznijo, odmerjanje zdravila Yuvanci pri teh bolnikih ni priporočljivo.

Vid

V povezavi z jemanjem tadalafil in drugih zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5 - phosphodiesterase 5) so poročali o okvarah vida, vključno s centralno serozno horioretinopatijo (CSCR - central serous chorioretinopathy), in o primerih NAION. CSCR je v večini primerov izzvenela spontano po prekinitvi tadalafil. Kar zadeva NAION, analize podatkov o opaženih učinkih kažejo na povečano tveganje za akutne primere NAION pri moških z erektilno disfunkcijo po izpostavljenosti tadalafilu ali drugim zaviralcem PDE5. Vsem bolnikom, ki jemljejo zdravilo Yuvanci,

je treba naročiti, naj v primeru nenadne okvare vida, poslabšanja vidne ostrine in/ali popačenja vida prenehajo jemati zdravilo Yuvanci in se takoj posvetujejo z zdravnikom (glejte poglavje 4.3). Bolnikov z ugotovljeno katero od dednih degenerativnih bolezni mrežnice, vključno s pigmentoznim retinitisom, niso vključevali v klinične študije in uporaba zdravila pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Poslabšanje sluha ali nenadna izguba sluha

Pri uporabi tadalafila so poročali o primerih nenadne izgube sluha. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni tudi drugi dejavniki tveganja (npr. starost, sladkorna bolezen, hipertenzija, predhodna izguba sluha v anamnezi in pridružene bolezni vezivnega tkiva), je treba bolnikom naročiti, naj v primeru nenadnega poslabšanja ali izgube sluha takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Priapizem in anatomske deformacije penisa

Pri moških, ki so prejeli zaviralce PDE5, so poročali o priapizmu. Bolnikom z erekcijami, ki trajajo 4 ure ali več, je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč. Če se priapizma ne zdravi takoj, lahko povzroči okvaro tkiva penisa in trajno izgubo potence. Pri uporabi zdravila Yuvanci je potrebna previdnost pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (kot so ukrivljenost, kavernoza fibroza ali Peyroniejeva bolezen) in pri bolnikih z boleznimi, ki lahko povečajo nagnjenost k priapizmu (kot so srpastocelična anemija, diseminirani plazmocitom ali levkemija).

Okvara ledvic

Z uporabo zdravila Yuvanci pri bolnikih na dializi ni izkušenj, zato uporaba zdravila Yuvanci pri tej skupini bolnikov ni priporočljiva. Uporaba zdravila Yuvanci ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Bolniki z okvaro ledvic imajo lahko med zdravljenjem z macitentanom povečano tveganje za hipotenzijo in anemijo. Zato je treba med uporabo zdravila Yuvanci razmisliti o spremljanju krvnega tlaka in hemoglobina.

Interakcije

Uporabi zdravila Yuvanci se je treba izogibati pri bolnikih, ki kronično uporabljajo močne induktorje CYP3A4, medtem ko pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo močne zaviralce CYP3A4, uporaba macitentana/tadalafila ni priporočljiva. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila Yuvanci z zmernim zaviralcem tako CYP3A4 kot CYP2C9 (glejte poglavje 4.5).

Kardiovaskularne bolezni

Uporaba zdravila Yuvanci ni priporočljiva pri bolnikih, ki imajo katero od naslednjih kardiovaskularnih bolezni, ker ni na voljo kliničnih podatkov:

- klinično pomembna bolezen aortne in mitralne zaklopke,
- perikardna konstrikcija,
- restriktivna ali kongestivna kardiomiopatija,
- pomembna disfunkcija levega prekata,
- življenje ogrožajoče aritmije,
- simptomatska koronarna bolezen,
- neurejena hipertenzija.

Tadalafil ima sistemske vazodilatatorne lastnosti, ki lahko povzročijo prehodna znižanja krvnega tlaka. Zdravniki morajo skrbno razmisliti, ali bi lahko taki vazodilatatorni učinki negativno vplivali na njihove bolnike z določenimi boleznimi, kot so huda obstrukcija iztisa levega prekata, dehidracija in avtonomna hipotenzija, in bolnikom s hipertenzijo v mirovanju.

Pri bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev alfa 1, lahko sočasno odmerjanje tadalafila v nekaterih primerih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Zato uporaba zdravila Yuvanci v kombinaciji z doksazosinom ni priporočljiva.

V dvojno slepi fazi študije A DUE so pri bolnikih, starejših od 65 let, ki še niso prejeli zdravljenja specifičnih za PAH, poročali o dogodkih srčnega popuščanja ($n=4$) v prvem mesecu po začetku zdravljenja z zdravilom Yuvanci. Od štirih primerov sta dva izzvenela v času zdravljenja, pri drugih dveh pa je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi drugih neželenih dogodkov [novo odkrite diagnoze pljučne venookluzivne bolezni (izključitveni kriterij po protokolu študije) in anemije].

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Yuvanci vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Yuvanci

Močni induktorji CYP3A4

Močni induktorji CYP3A4, vključno z rifampicinom, šentjanževko, karbamazepinom in fenitoinom, lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Yuvanci. Sočasni uporabi z zdravilom Yuvanci se je treba izogibati.

Rifampicin (600 mg na dan) je zmanjšal izpostavljenost macitentanu v stanju dinamičnega ravnovesja za 79%, vendar ni vplival na izpostavljenost aktivnemu presnovku aprocitantanu.

Rifampicin (600 mg na dan) je zmanjšal AUC tadalafilu za 88% in znižal C_{max} za 46% glede na vrednosti AUC in C_{max} pri samostojnem odmerjanju tadalafilu (10 mg).

Močni zaviralci CYP3A4

Uporaba zdravila Yuvanci v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, ritonavir in sakvinavir, ni priporočljiva.

Ketokonazol (400 mg enkrat na dan) je povečal izpostavljenost macitentanu na približno 2-kratno vrednost. Izpostavljenost aktivnemu presnovku macitentana se je zmanjšala za 26%.

Ketokonazol (200 mg na dan) je povečal izpostavljenost tadalafilu (10 mg) po enkratnem odmerku, in sicer je AUC povečal na 2-kratno vrednost in C_{max} zvišal za 15% glede na vrednosti AUC in C_{max} pri samostojnem odmerjanju tadalafilu.

Ketokonazol (400 mg na dan) je povečal izpostavljenost tadalafilu (20 mg) po enkratnem odmerku, in sicer je AUC povečal na 4-kratno vrednost in C_{max} zvišal za 22%.

Ritonavir (200 mg dvakrat na dan), ki je zaviralec CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je povečal izpostavljenost tadalafilu (20 mg) po enkratnem odmerku, in sicer je AUC povečal na 2-kratno vrednost, spremembe C_{max} ni povzročil.

Ritonavir (500 mg ali 600 mg dvakrat na dan) je povečal izpostavljenost tadalafilu (20 mg) po enkratnem odmerku za 32% (AUC) in znižal C_{max} za 30%.

Dvojni zmerni zaviralci CYP3A4 in CYP2C9

Pri sočasni uporabi zdravila Yuvanci z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 (npr. flukonazol in amjodaron) je potrebna previdnost.

V prisotnosti 400 mg flukonazola enkrat na dan, zmerne dvojne zaviralca CYP3A4 in CYP2C9, se lahko izpostavljenost macitentanu na podlagi fiziološko zasnovanega farmakokinetičnega modeliranja (PBPK - physiologically based pharmacokinetic modelling) poveča za približno 3,8-krat. Kljub temu se izpostavljenost aktivnemu presnovku macitentana ni klinično pomembno spremenila. Upoštevati je treba negotovosti takega modeliranja.

Sočasno odmerjanje zmernih zaviralcev CYP3A4 z zmernimi zaviralci CYP2C9

Pri sočasnem odmerjanju zdravila Yuvanci z zmernim zaviralcem CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin in verapamil) in zmernim zaviralcem CYP2C9 (npr. mikonazol in piperin) je potrebna previdnost.

Sočasno odmerjanje zmernih zaviralcev CYP3A4

Ciklosporin A (100 mg dvakrat na dan), kombinirani zaviralec CYP3A4 in OATP, v študijah *in vivo* ni klinično pomembno spremenil izpostavljenosti macitentanu in njegovemu aktivnemu presnovku v stanju dinamičnega ravnovesja.

Vpliv zdravila Yuvanci na druga zdravila

Peroralni kontraceptivi

V študijah *in vivo* macitentan pri odmerjanju 10 mg enkrat na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnega kontraceptiva (noretisteron 1 mg in etinilestradiol 35 µg). V stanju dinamičnega ravnovesja je tadalafil (40 mg enkrat na dan) povečal izpostavljenost etinilestradiolu, in sicer je povečal AUC za 26% in zvišal C_{max} za 70% glede na vrednosti AUC in C_{max} pri odmerjanju kontraceptiva skupaj s placebom. Tadalafil ni statistično pomembno vplival na levonorgestrel, kar kaže, da je učinek etinilestradiola posledica zaviranja sulfatacije črevesja s tadalafilom. Klinični pomen te ugotovitve ni povsem jasen, vendar morajo uporabniki zdravila Yuvanci obvezno uporabljati zanesljivo kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Terbutalin

Podobno povečanje AUC in C_{max} etinilestradiola je mogoče pričakovati pri peroralni uporabi terbutalina, verjetno zaradi zaviranja sulfatacije črevesja s tadalafilom. Klinični pomen te ugotovitve ni povsem jasen.

Substrati CYP1A2 (npr. teofilin)

Ko so 10 mg tadalafila uporabljali skupaj s teofilinom (neselektivnim zaviralcem fosfodiesteraze), ni bilo farmakokinetičnih interakcij. Edini farmakodinamični učinek je bil blago zvišanje srčne frekvence (za 3,5 utripa na minuto).

Substrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Večkratno odmerjanje 10 mg macitentana enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost S-varfarinu (substratu CYP2C9) oziroma R-varfarinu (substratu CYP3A4) po enkratnem odmerku varfarina 25 mg. Macitentan ni vplival na farmakodinamični učinek varfarina na mednarodno normalizirano razmerje (INR - international normalised ratio). Varfarin ni vplival na farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka. Tadalafil (10 oziroma 20 mg) ni imel klinično pomembnega učinka na izpostavljenost (AUC) S-varfarinu ali R-varfarinu, niti ni vplival na spremembe protrombinskega časa, ki jih povzroča varfarin, ter ni potenciral podaljšanja časa krvavitve, ki ga povzroča acetilsalicilna kislina.

Substrati P-glikoproteina (npr. digoksin)

Tadalafil (40 mg enkrat na dan) ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko digoksina (substrata P-glikoproteina).

Zdravila, ki so substrati proteina odpornosti na raka dojke (BCRP - breast cancer resistance protein)

V študijah *in vivo* 10 mg macitentana enkrat na dan ni vplivalo na farmakokinetiko učinkovin, ki so substrati BCRP (riocigvat 1 mg, rosuvastatin 10 mg).

Farmakodinamične interakcije

Nitrati

V kliničnih študijah se je pokazalo, da tadalafil (5 mg, 10 mg in 20 mg) okrepi hipotenzivne učinke nitratov. To medsebojno delovanje je trajalo več kot 24 ur in po 48 urah od zadnjega odmerka tadalafila ni bilo več zaznavno. Zato je uporaba zdravila Yuvanci kontraindicirana pri bolnikih, ki uporabljajo katero koli obliko organskih nitratov, kot so nitroglicerina, izosorbid in amilnitrat (glejte poglavje 4.3).

Riocigvat

V kliničnih študijah se je pokazalo, da riocigvat okrepi hipotenzivne učinke zaviralcev PDE5. V preučevani populaciji niso dokazali ugodnega kliničnega učinka te kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riocigvata z zaviralci PDE5, vključno s tadalafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Antihipertenzivi (vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov)

Sočasna uporaba doksazosina (4 mg in 8 mg na dan) in tadalafila (enkratni dnevni odmerki 5 mg in enkratni odmerki 20 mg) pomembno okrepi hipotenzivni učinek tega antagonist adrenergičnih receptorjev alfa. Ta učinek traja vsaj dvanajst ur in je lahko simptomatski, vključno s sinkopo. Omenjena kombinacija zato ni priporočljiva.

V študijah interakcij, ki so jih izvedli na omejenem številu zdravih prostovoljcev, o navedenih učinkih pri odmerjanju alfuzosina in tamsulozina niso poročali.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzive, lahko 20 mg tadalafila povzroči znižanje krvnega tlaka, ki je (z izjemo odmerjanja doksazosina – glejte zgoraj) večinoma blago in verjetno ni klinično pomembno.

Alkohol

Sočasno odmerjanje tadalafila (10 mg ali 20 mg) ni vplivalo na koncentracije alkohola. Poleg tega pri sočasnem uživanju alkohola niso opazili sprememb v koncentraciji tadalafila.

Tadalafil (20 mg) ni povečal povprečnega znižanja krvnega tlaka, ki ga je povzročil alkohol (0,7 g/kg ali približno 180 ml 40-odstotnega alkohola [vodka] pri 80-kilogramskem moškem), vendar so pri nekaterih posameznikih opazili posturalno omotico in ortostatsko hipotenzijo. Bolnike je treba opozoriti na te možne neželene učinke. Tadalafil (10 mg) ni okrepil učinka alkohola na kognitivne funkcije.

Prostaciklini in njihovi analogi kot sta epoprostenol ali iloprost

Učinkovitosti in varnosti zdravila Yuvanci pri sočasnem odmerjanju s prostaciklini ali njihovimi analogi v nadzorovanih kliničnih študijah niso preučevali. Zato je v primeru sočasnega odmerjanja potrebna previdnost.

Zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnosti in učinkovitosti tadalafila v kombinaciji z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo niso preučevali. Bolnikom je treba naročiti, naj ne jemljejo zdravila Yuvanci skupaj s temi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravljenje z zdravilom Yuvanci se sme ženski v rodni dobi uvesti le, če je potrjeno, da ženska ni noseča, če je prejela ustrezne nasvete glede kontracepcije in uporablja zanesljivo kontracepcijo (glejte

poglavji 4.3 in 4.4). Ženske še 1 mesec po prekinitvi uporabe zdravila Yuvanci ne smejo zanositi. Priporočljivo je, da v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci enkrat na mesec opravijo test nosečnosti za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

Zdravilo Yuvanci je kontraindicirano za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Yuvanci pri nosečnicah ni.

Podatkov o uporabi macitentan pri nosečnicah ni. Študije z macitentanom pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi še ni znano.

Podatki o uporabi tadalafil pri nosečnicah so omejeni.

Zdravilo Yuvanci je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se učinkovini zdravila Yuvanci izločata v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se macitentan in tadalafil izločata v mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Zdravilo Yuvanci je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost pri moških

Po zdravljenju z macitentanom so pri samcih živali opazili razvoj testikularne tubularne atrofije (glejte poglavje 5.3). Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist receptorja endotelina, so opazili zmanjšanje števila semenčic. Macitentan lahko, tako kot drugi antagonisti receptorja endotelina, škodljivo vpliva na spermatogenezo pri moških.

Podatki iz dveh kliničnih študij s tadalafilom niso pokazali zmanjšanja plodnosti pri ljudeh, čeprav so pri nekaterih moških opazili zmanjšano koncentracijo sperme.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Yuvanci ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Lahko pa se pojavijo neželeni učinki (npr. glavobol, hipotenzija), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo poznati svoj odziv na zdravilo Yuvanci, preden se odločijo za vožnjo oziroma upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yuvanci) v združenih podatkih dvojno slepe / odprte študije A DUE, so bili anemija/znižana koncentracija hemoglobina (24,9%), edem/zastajanje tekočine (18,4%) in glavobol (15,1%). Na osnovi opredeljenih izrazov neželenih učinkov za zdravilo Yuvanci, macitentan in tadalafil, so bili najpogostejši resni neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem, v kombiniranem, dvojno slepem in odprtem delu študije, bronhitis, o katerem so poročali pri 3 bolnikih (1,6%), anemija in palpitacije, o katerih so poročali pri 2 bolnikih (1,1%), migrena, hipotenzija, intermenstrualna krvavitev, edem/zastajanje tekočine in gripa, o katerih so poročali pri 1 bolniku (0,5%).

Seznam neželenih učinkov

Spodaj opisan varnostni profil izhaja iz podatkov za zdravilo Yuvanci in iz znanih varnostnih profilov posameznih učinkovin macitentana in tadalafil.

Varnostni podatki za zdravilo Yuvanci izhajajo iz dvojno slepe, aktivno nadzorovane klinične študije faze 3 (A DUE) in iz odprtega podaljšanja študije pri bolnikih s PAH. Skupno število bolnikov, ki so prejeli zdravilo Yuvanci, je bilo 185 z medianim trajanjem izpostavljenosti zdravilu Yuvanci 105,1 tedna.

Že znani neželeni učinki macitentana in tadalafil, ki jih v študiji A DUE niso opazili, so vključeni v preglednico 1 na osnovi informacij o zdravilu za posamezni učinkovini macitentan in tadalafil.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA in po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki pri bolnikih s PAH, ki so prejeli zdravilo Yuvanci, macitentan in/ali tadalafil

Organski sistem	Neželeni učinek (učinki)	Pogostnost ^a
Infekcijske in parazitske bolezni	bronhitis ^b	zelo pogosti
	gripa	pogosti
	okužba sečil	pogosti
	okužba zgornjih dihal	pogosti
	faringitis ^b	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija/znižana koncentracija hemoglobina ^c	zelo pogosti
	levkopenija	pogosti
	trombocitopenija ^a	pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije ^a (vključno s pruritusom ^d)	pogosti
	angioedem ^a	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	sinkopa	pogosti
	migrena ^a	pogosti
	epileptični krči ^e	občasni
	prehodna amnezija ^e	občasni
	možganska kap ^e (vključno s krvavitvami)	pogostnost neznana ^f
Očesne bolezni	zamegljen vid	pogosti
	nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION) ^e	pogostnost neznana ^f
	zavora mrežničnih žil ^e	pogostnost neznana ^f
	izpad v vidnem polju ^e	pogostnost neznana ^f
	centralna serozna hiororetinopatija ^e	pogostnost neznana ^f
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus ^e	občasni
	nenadna izguba sluha ^e	pogostnost neznana ^f
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti
	tahikardija ^a	pogosti
	nenadna srčna smrt ^e	občasni
	miokardni infarkt ^e	pogostnost neznana ^f
	nestabilna angina pectoris ^e	pogostnost neznana ^f
	ventrikularna aritmija ^e	pogostnost neznana ^f
Žilne bolezni	oblivi ^{a,g}	zelo pogosti

	hipotenzija	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis ^a (vključno s kongestijo nosne sluznice, kongestijo sinusov in rinitisom)	zelo pogosti
	epistaksa	pogosti
Bolezni prebavil	navzea ^a	zelo pogosti
	dispepsija ^a	zelo pogosti
	neprijeten občutek v trebuhu ^a	zelo pogosti
	bolečina v trebuhu ^a	zelo pogosti
	bruhanje	pogosti
	gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana koncentracija aminotransferaz	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
	urtikarija ^e	občasni
	hiperhidroza ^e	občasni
	Stevens-Johnsonov sindrom ^e	pogostnost neznana ^f
	eksfoliativni dermatitis ^e	pogostnost neznana ^f
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija ^a	zelo pogosti
	bolečine v hrbtu ^a	zelo pogosti
	bolečine v okončinah ^a	zelo pogosti
Bolezni sečil	hematurija ^e	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	dolgotrajnejša krvavitev iz maternice ^h	pogosti
	priapizem ^e	občasni
	krvavitev iz penisa ^e	občasni
	hemospermija ^e	občasni
	dolgotrajne erekcije ^e	pogostnost neznana ^f
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem ⁱ	zelo pogosti
	zastajanje tekočine ⁱ	zelo pogosti
	otечen obraz	pogosti
	bolečina v prsnem košu	pogosti

^a Za neželene učinke, ki so jih opazili pri več kot enem od zadevnih zdravil (to so macitentan, tadalafil in zdravilo Yuvanci), je navedena kategorija, ki predstavlja največjo pogostnost.

^b Neželenega učinka niso opazili pri uporabi zdravila Yuvanci po podatkih dvojno slepe študije, so pa o njem poročali pri uporabi macitentana v monoterapiji.

^c Izraz vključuje anemijo, anemijo zaradi pomanjkanja železa, anemijo pri kronični bolezni, znižano koncentracijo hemoglobina, normokromno anemijo, pancitopenijo, anemijo po krvavitvi in mielofibrozo.

^d Pruritus so opazili pri uporabi macitentana s pogostnostjo občasno.

^e Neželenega učinka niso opazili pri uporabi zdravila Yuvanci po podatkih dvojno slepe študije, so pa o njem poročali pri uporabi tadalafila v monoterapiji.

^f O teh dogodkih niso poročali v okviru registracijskih študij in njihove pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov. Neželeni učinki so navedeni v preglednici na osnovi podatkov študij v času trženja zdravila ali kliničnih študij uporabe tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije.

^g Izraz vključuje oblike rdečice in vročinske oblike.

^h Izraz vključuje močno menstrualno krvavitev, intermenstrualno krvavitev, polimenoragijo in krvavitev iz nožnice. Pogostnost izhaja iz izpostavljenosti pri ženskah.

ⁱ Izraz vključuje periferni edem, periferno otekanje, generalizirani edem, otekanje, edem kostnega mozga, zastajanje tekočine, otekanje sklepov, edem, hipervolemijo in perikardialni izliv.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipotenzija

Hipotenzijo povezujejo z uporabo antagonistov receptorja endotelina, vključno z macitentanom. V dvojno slepem obdobju študije A DUE z zdravilom Yuvanci pri bolnikih s PAH je bila v skupini z zdravilom Yuvanci incidenca hipotenzije 7,5%, v skupini z macitentanom in tadalafilom v

monoterapiji o dogodkih v povezavi s hipotenzijo niso poročali. Incidenca hipotenzije v skupini z zdravilom Yuvanci v kombinirani dvojno slepi/odprti študiji je bila 6,5%.

V študiji SERAPHIN, dolgotrajni dvojno slepi študiji z macitentanom pri bolnikih s PAH, so o hipotenziji poročali pri 7,0% bolnikov v skupini z 10 mg macitentana v monoterapiji, in pri 4,4% bolnikov v skupini s placebom.

Edemi/zastajanje tekočine

Edeme/zastajanje tekočine povezujejo z uporabo antagonistov receptorja endotelina, vključno z macitentanom. V dvojno slepem obdobju študije A DUE z zdravilom Yuvanci pri bolnikih s PAH je bila incidenca edemov/zastajanja tekočine v skupini z zdravilom Yuvanci 20,6%, v skupini z macitentanom v monoterapiji 14,3% in v skupini s tadalafilom v monoterapiji 15,9%. Incidenca edemov/zastajanja tekočine v skupini z zdravilom Yuvanci v kombiniranem dvojno slepem/odprtem obdobju študije je bila 18,4%.

V študiji SERAPHIN je bila incidenca edemov kot neželenega dogodka v skupini z 10 mg macitenta v monoterapiji 21,9% in v skupini s placebom 20,5%.

Nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav

Jetrne aminotransferaze

V dvojno slepem obdobju študije A DUE z zdravilom Yuvanci pri bolnikih s PAH je bila incidenca zvečanih koncentracij aminotransferaz $\geq 3 \times \text{ZMN}$ v skupini z zdravilom Yuvanci 1,0%, in v skupini s tadalafilom 4,5%. V skupini z macitentanom niso pri nobenem bolniku poročali o zvečanju koncentracije aminotransferaz $\geq 3 \times \text{ZMN}$. V skupini z zdravilom Yuvanci v kombiniranem dvojno slepem/odprtem obdobju študije je bila incidenca zvečanih koncentracij aminotransferaz $\geq 3 \times \text{ZMN}$ 3,4%, incidenca zvečanih koncentracij aminotransferaz $\geq 8 \times \text{ZMN}$ pa je bila 1,1%.

V študiji SERAPHIN je bila incidenca zvečanih koncentracij aminotransferaz (ALT/AST) $> 3 \times \text{ZMN}$ 3,4% v skupini z 10 mg macitentana v monoterapiji in 4,5% v skupini s placebom. Do zvišanja $> 5 \times \text{ZMN}$ je prišlo pri 2,5% bolnikov v skupini z 10 mg macitentana v monoterapiji v primerjavi z 2% bolnikov v skupini s placebom.

Zvečana koncentracija hemoglobina in anemija

V dvojno slepem obdobju študije A DUE z zdravilom Yuvanci pri bolnikih s PAH je bila incidenca anemije v skupini z zdravilom Yuvanci 18,7%, v skupini z macitentanom v monoterapiji 2,9%, v skupini s tadalafilom v monoterapiji pa 2,3%. Po 16 tednih je bilo povprečno zmanjšanje koncentracije hemoglobina od izhodiščne večje v skupini z zdravilom Yuvanci kot v skupinah z macitentanom oziroma tadalafilom: 0,87 mmol/l (1,39 g/dl) v skupini z zdravilom Yuvanci, 0,42 mmol/l (0,68 g/dl) v skupini z macitentanom in 0,05 mmol/l (0,08 g/dl) v skupini s tadalafilom. V kombiniranem dvojno slepem/odprtem obdobju študije je bilo povprečno zmanjšanje koncentracije hemoglobina 0,49 mmol/l (0,79 g/dl) od izhodišča do 120. tedna (80 bolnikov).

V študiji SERAPHIN je pri prejemanju macitentana 10 mg v monoterapiji v primerjavi s placebom prišlo do manjšega povprečnega znižanja koncentracije hemoglobina za 0,69 mmol/l (1 g/dl) kot pri uporabi placeba.

Levkociti

V kombiniranem dvojno slepem/odprtem obdobju študije A DUE v skupini bolnikov z zdravilom Yuvanci za PAH je bilo povprečno zmanjšanje števila levkocitov od izhodišča do 16. tedna večje v skupini z zdravilom Yuvanci kot v skupinah z macitentanom oziroma tadalafilom: $1,4 \times 10^9/l$ v skupini z zdravilom Yuvanci in $0,5 \times 10^9/l$ v skupinah z macitentanom oziroma tadalafilom. V kombiniranem dvojno slepem/odprtem obdobju študije je zdravljenje z zdravilom Yuvanci povzročilo zmanjšanje povprečnega števila levkocitov za $1,7 \times 10^9/l$ od izhodišča do 120. tedna (80 bolnikov).

V študiji SERAPHIN je pri prejemanju 10 mg macitentana v monoterapiji prišlo do zmanjšanja povprečnega števila levkocitov od izhodiščnega za $0,7 \times 10^9/l$ v primerjavi z nespremenjenim številom levkocitov pri bolnikih s placebom.

Trombociti

V dvojno slepem/odprtem obdobju študije A DUE v skupini bolnikov z zdravilom Yuvanci za PAH je bilo povprečno zmanjšanje števila trombocitov od izhodišča do 16. tedna v skupini z zdravilom Yuvanci $16,2 \times 10^9/l$ v primerjavi z $19,3 \times 10^9/l$ v skupini z macitentanom in $5,6 \times 10^9/l$ v skupini s tadalafilom. V kombiniranem dvojno slepem/odprtem obdobju študije je zdravljenje z zdravilom Yuvanci povzročilo zmanjšanje povprečnega števila trombocitov za $23,3 \times 10^9/l$ od izhodišča do 120. tedna (78 bolnikov).

V študiji SERAPHIN so zdravljenje z 10 mg macitentana v monoterapiji povezovali z zmanjšanjem povprečnega števila trombocitov za $17 \times 10^9/l$ od izhodišča v primerjavi s povprečnim zmanjšanjem za $11 \times 10^9/l$ pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Macitentan so dajali zdravim osebam v enkratnem odmerku do 600 mg. Od neželenih učinkov so opazili glavobol, navzeo in bruhanje. Tadalafil so dajali zdravim osebam v enkratnem odmerku do 500 mg. Neželeni učinki so bili podobni kot pri manjših odmerkih. Po podatkih za vsako posamezno učinkovino ni verjetno, da bi bila dializa učinkovita. V primeru prevelikega odmerjanja je treba po potrebi uvesti standardne podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za pljučno arterijsko hipertenzijo, oznaka ATC: C02KX54.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Yuvanci je kombinirano zdravilo v eni tableti, ki vsebuje dve peroralni učinkovini z različnima mehanizmoma delovanja za izboljšanje PAH: macitentan, antagonist receptorjev endotelina (ERA - endothelin receptor antagonist), in tadalafil, zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i - phosphodiesterase 5 inhibitor).

Macitentan je peroralno aktiven močan antagonist receptorjev endotelina (ET), ki učinkuje tako na receptorje ET_A kot ET_B in je *in vitro* približno 100-krat bolj selektiven za ET_A kot za ET_B. Macitentan ima veliko afiniteto do receptorjev ET v celicah gladkih mišic pljučnih arterij pri človeku in vzdržuje njihovo zasedenost. Endotelin-1 (ET-1) in receptorji (ET_A in ET_B) posredujejo celo vrsto učinkov, kot so vazokonstrikcija, fibroza, proliferacija, hipertrofija in vnetje. Pri bolezenih, kot je PAH, je lokalni endotelinski sistem prekomerno dejaven in prispeva k razvoju hipertrofičnih sprememb žilja in poškodbi organov.

Tadalafil je močan in selektiven zaviralec PDE5, encima, ki je odgovoren za razgradnjo cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP). Pljučna arterijska hipertenzija je povezana z zmanjšanim sproščanjem dušikovega oksida iz žilnega endotelija, kar vodi do zmanjšanja koncentracije cGMP v gladkih

mišicah pljučnega žilja. PDE5 je poglavitna fosfodiesteraza v pljučnem žilju. Zaviranje PDE5 s tadalafilom zviša koncentracijo cGMP, kar povzroči sproščanje gladkih mišic pljučnega žilja in vazodilatacijo v povirju pljučnih žil.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Yuvanci so dokazali v mednarodni, multicentrični, dvojno slepi, adaptivni, randomizirani, aktivno nadzorovani študiji z vzporednimi skupinami (A DUE) pri 187 bolnikih s PAH (funkcijskega razreda II-III po SZO). Študija je bila zasnovana za primerjavo učinkovitosti in varnosti zdravila Yuvanci in macitentana oziroma tadalafila v monoterapiji. Bolnike, ki so imeli pljučni žilni upor (PVR - pulmonary vascular resistance) najmanj 240 $\text{din}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$, so randomizirali na zdravilo Yuvanci (macitentan 10 mg in tadalafil 40 mg) (n=108), na 10 mg macitentana v monoterapiji (n=35) ali na 40 mg tadalafila v monoterapiji (n=44) enkrat na dan.

Bolnikom, ki ob izhodišču niso prejeli terapevtskega odmerka zaviralca PDE5, so prejeli enotedensko obdobje z odmerjanjem macitentana 10 mg in tadalafila 20 mg.

Bolniki, ki so prejeli zdravila v dvojno slepem obdobju zdravljenja (n=186), predhodno niso prejeli zdravljenja s katerim koli od zdravil za PAH (52,7%) ali so že bili zdravljeni z antagonistom receptorjev endotelina (17,2%) ali zaviralcem PDE5 (30,1%). Vključeni bolniki so imeli idiopatsko PAH (50,5%), dedno PAH (4,8%), PAH povezano z boleznimi vezivnega tkiva (34,9%) ali PAH povezano s prirojeno boleznijo srca (3,2%). Povprečna starost je bila 50,2 leta (od 18 do 80 let), 20,4% bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 22% jih je bilo moškega spola in 61,8% je bilo belcev. Ob vključitvi v študijo je imelo 51,1% bolnikov bolezen funkcijskega razreda II po SZO, 48,9% pa funkcijskega razreda III po SZO.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bila sprememba PVR, izražena kot razmerje med vrednostjo v 16. tednu in vrednostjo ob izhodišču, pri bolnikih s PAH za primerjavo med učinkom zdravila Yuvanci in posameznih učinkovin v monoterapiji.

Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila sprememba prehojene razdalje pri 6-minutnem testu hoje (6MWD - 6-minute walk distance) od izhodišča do 16. tedna zdravljenja pri bolnikih s PAH za primerjavo med učinkom zdravila Yuvanci in posameznih učinkovin v monoterapiji.

Hemodinamski parametri

Pri zdravljenju z zdravilom Yuvanci je prišlo do statistično značilno večjega učinka izboljšanja za faktor 0,71 (95-odstotni interval zaupanja (IZ) 0,61; 0,82, $p < 0,0001$), kar pomeni 29-odstotno zmanjšanje pljučnega žilnega upora v primerjavi z uporabo macitentana, in za faktor 0,72 (95-odstotni IZ 0,64; 0,80, $p < 0,0001$), kar pomeni 28-odstotno zmanjšanje pljučnega žilnega upora v primerjavi z uporabo tadalafila (preglednica 2). Približno enako učinkovitost zdravila Yuvanci glede primarnega opazovanega dogodka so opazili po vseh podskupinah po starosti, spolu, rasi in izhodiščni uvrstitvi v funkcijski razred po SZO. Poleg tega so približno enako učinkovitost opazili pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, kot pri tistih, ki bili že zdravljeni z antagonistom receptorjev endotelina ali zaviralcem PDE5.

Preglednica 2: Sprememba pljučnega žilnega upora od izhodišča do 16. tedna zdravljenja

	brez predhodnega zdravljenja in predhodno zdravljenje z antagonistom receptorjev endotelina		brez predhodnega zdravljenja in predhodno zdravljenje z zaviralcem PDE5	
	macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
izhodiščna povprečna vrednost PVR (95-odstotni IZ)	816 (683, 949)	834 (687, 982)	802 (639, 965)	885 (749, 1020)

zmanjšanje povprečne vrednosti PVR v 16. tednu ($\text{din}\times\text{s}/\text{cm}^5$) (95-odstotni IZ)	-162 (-242, -82)	-371 (-471, -270)	-181 (-251, -111)	-385 (-468, -301)
geometrično povprečje PVR (16. teden/izhodiščna vrednost) (95-odstotni IZ)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
razmerje geometričnih povprečij (95-odstotni IZ)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-stranska vrednost p		<0,0001		<0,0001

PVR = pljučni žilni upor (pulmonary vascular resistance); IZ = interval zaupanja; n = število bolnikov

Vadbena zmogljivost

Pri uporabi zdravila Yuvanci so opazili numerično povečanje prehojene razdalje pri testu 6MWD v primerjavi z razdaljo pri uporabi bodisi macitentana ali tadalafila (preglednica 3).

Preglednica 3: Sprememba povprečne prehojene razdalje pri testu 6MWD od izhodišča do 16. tedna zdravljenja

	brez predhodnega zdravljenja in predhodno zdravljenje z antagonistom receptorjev endotelina		brez predhodnega zdravljenja in predhodno zdravljenje z zaviralcem PDE5	
	macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
izhodiščna povprečna vrednost (95-odstotni IZ)	347 (318, 377)	354 (330, 379)	362 (341, 383)	351 (330, 372)
sprememba povprečne vrednosti od izhodišča do 16. tedna (m) (95-odstotni IZ)	39 (15, 62)	53 (32, 74)	16 (3, 29)	43 (27, 60)
povprečna razlika (95-odstotni IZ)		16 (-17, 49)		25 (-0,9; 52)
2-stranska vrednost p		0,38		0,06

IZ = interval zaupanja; 6MWD = prehojena razdalja pri 6-minutnem testu hoje (6-minute walk distance); n = število bolnikov

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Yuvanci za vse podskupine pediatrične populacije za PAH (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Biološka uporabnost macitentana in tadalafila z odmerjanjem v obliki zdravila Yuvanci je bila približno tolikšna kot pri odmerjanju macitentana 10 mg in tadalafila 40 mg ločeno. Bioekvivalenco so ugotavljali po odmerjanju enkratnega odmerka zdravim osebam. Dokazali so tudi bioekvivalenco zdravila Yuvanci (10 mg macitentana in 20 mg tadalafila) z ločenim odmerjanje macitentana 10 mg in tadalafila 20 mg.

Absorpcija

Pri odmerjanju tablet zdravila Yuvanci (10 mg macitentan/40 mg tadalafil) zdravim osebam skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob niso opazili vpliva uživanja hrane na farmakokinetiko

macitentana. AUC tadalafila je ostala nespremenjena, $C_{\max}$ pa se je zvišala za 45%. To zvišanje $C_{\max}$ tadalafila ni klinično pomembno.

Pri odmerjanju tablete zdravila Yuvanci (macitentan 10 mg in tadalafil 20 mg) zdravim osebam po zaužitju visokokaloričnega obroka z visoko vsebnostjo maščob niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih macitentana 10 mg in tadalafila 20 mg.

Macitentan

Macitentan doseže najvišje koncentracije v plazmi približno 9 ur po odmerjanju.

Tadalafil

Tadalafil se po peroralnem odmerjanju hitro absorbira in mediani čas za doseganje povprečne najvišje izmerjene koncentracije v plazmi ($C_{\max}$) je 2 uri po odmerku. Absolutna biološka uporabnost tadalafila po peroralnem odmerjanju ni bila določena.

Porazdelitev

Macitentan

Macitentan in njegov aktivni presnovek aprocitentan se v velikem obsegu vežeta na beljakovine v plazmi (> 99%), pretežno na albumin in v manjšem obsegu na alfa-1 kisli glikoprotein. Macitentan in njegov aktivni presnovek aprocitentan se v tkivu dobro porazdelita, kot kaže navidezni volumen porazdelitve (V_{ss}/F), ki je približno 50 l za macitentan in 40 l za aprocitentan.

Tadalafil

Povprečni volumen porazdelitve je približno 77 l, kar pomeni, da se tadalafil razporeja po tkivih. Pri terapevtskih koncentracijah je 94% tadalafila v plazmi vezanega na beljakovine. Zmanjšana ledvična funkcija ne vpliva na vezavo na beljakovine.

Manj kot 0,0005% danega odmerka se je pojavilo v spermi zdravih oseb.

Biotransformacija

Macitentan

Macitentan ima štiri primarne presnovne poti. Z oksidativno depropilacijo sulfamida nastaja farmakološko aktiven presnovek aprocitentan. Ta reakcija je odvisna od sistema citokroma P450, predvsem CYP3A4 (približno 99%) z manjšimi prispevki CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Aktivni presnovek je pri človeku prisoten v obtoku v plazmi in lahko prispeva k farmakološkemu učinku. Po drugih presnovnih poteh nastajajo produkti brez farmakološkega delovanja. V teh presnovnih poteh ima poglobljeno vlogo CYP2C9, v manjši meri sodelujejo encimi CYP2C8, CYP2C19 in CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil se presnavlja predvsem z izoobliko CYP3A4. Glavni presnovek v obtoku je metilkatehol-glukuronid. Ta presnovek najmanj 13 000-krat manj močno deluje na fosfodiesterazo 5 kot tadalafil, zato ni pričakovati, da bi bil klinično aktiven pri opazovanih koncentracijah presnovkov.

Izločanje

Macitentan

Koncentraciji macitentana in njegovega presnovka v plazmi upadata počasi z navideznim razpolovnim časom izločanja približno 16 ur oziroma 48 ur. Macitentan se izloča šele po obsežni presnovi. Glavna pot izločanja je z urinom in predstavlja približno 50% odmerka.

Tadalafil

Pri zdravih osebah je povprečni očistek peroralno vnešenega tadalafila 3,4 l/h in povprečni razpolovni čas 24 ur.

Tadalafil se izloča predvsem v obliki neaktivnih presnovkov, večinoma z blatom (približno 61% odmerka) in v manjšem obsegu z urinom (približno 36% odmerka).

Linearnost/nelinearnost

Macitentan

Po večkratnem odmerjanju je farmakokinetika macitentana sorazmerna z odmerkom do vključno 30 mg.

Tadalafil

V razponu odmerkov od 2,5 mg do 20 mg se pri zdravih osebah izpostavljenost tadalafilu (AUC) povečuje sorazmerno z velikostjo odmerka. Pri odmerkih med 20 mg in 40 mg so opazili povečevanje izpostavljenosti, ki je manjše od sorazmernega. Pri odmerjanju od 20 mg do 40 mg enkrat na dan doseže tadalafil plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja v 5 dneh, izpostavljenost pa je približno 1,5-krat večja kot po enkratnem odmerku.

Študije farmakokinetičnih interakcij

Macitentan in tadalafil v kliničnih odmerkih nimata znanega učinka na izooblike CYP450 ali prenašalce.

Macitentan in tadalafil kot substrata prenašalcev zdravil:

Macitentan ni substrat P-gp/MDR-1. Macitentan in njegov aktivni presnovek nista pomembna substrata za OATP1B1 in OATP1B3, vendar vstopata v jetra s pasivno difuzijo. Tadalafil je substrat P-gp.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Farmakokinetike zdravila Yuvanci niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic.

Izpostavljenost macitentanu je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic povečana za 1,3-krat in izpostavljenost njegovemu aktivnemu presnovku za 1,6-krat. To povečanje ne velja za klinično pomembno pri uporabi macitentana v monoterapiji.

V študijah klinične farmakologije z enkratnim odmerkom tadalafila (od 5 mg do 20 mg) je bila izpostavljenost tadalafilu (AUC) približno podvojena pri osebah z blago (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) okvaro ledvic ter pri osebah s končno odpovedjo ledvic na dializi. Pri bolnikih na hemodializi je bila C_{max} 41% višja od izmerjene pri zdravih osebah. Hemodializa ima zanemarljiv vpliv na izločanje tadalafila.

Uporaba zdravila Yuvanci ni priporočljiva pri bolnikih na dializi in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min) zaradi povečane izpostavljenosti tadalafilu (AUC), malo kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Farmakokinetike zdravila Yuvanci niso preučevali pri bolnikih z okvaro jeter.

Izpostavljenost macitentanu je bila pri osebah z blago okvaro jeter manjša za 21%, pri osebah z zmerno okvaro jeter za 34% in pri osebah s hudo okvaro jeter za 6%, medtem ko je bila izpostavljenost aktivnemu presnovku manjša za 20% pri osebah z blago okvaro jeter, za 25% pri osebah z zmerno okvaro jeter in za 25% pri osebah s hudo okvaro jeter. To zmanjšanje ne velja za klinično pomembno pri uporabi macitentana v monoterapiji.

Pri uporabi odmerka 10 mg je izpostavljenost tadalafilu (AUC) pri osebah z blago in zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda A in B) primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih osebah. Klinični podatki o varnosti tadalafila pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (Child-Pugh razreda C) so omejeni. Podatkov o odmerjanju tadalafila enkrat na dan pri bolnikih z okvaro jeter ni.

Bolniki s PAH

Pri bolnikih s PAH je bila izpostavljenost macitentanu približno 1,2-krat in izpostavljenost njegovemu aktivnemu presnovku 1,3-krat večja kot pri zdravih osebah.

Pri bolnikih s PAH je bila izpostavljenost tadalafilu približno 1,3-krat večja kot pri zdravih osebah. Navedene razlike niso klinično pomembne.

Pri starejših niso opazili klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko macitentana in tadalafila, prav tako niso opazili, da bi na to vplivala rasa ali spol.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo niso opazili klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko tadalafila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predkliničnih študij z zdravilom Yuvanci niso izvedli. Predklinični podatki o toksičnosti temeljijo na izsledkih študij z ločeno uporabo macitentana oziroma tadalafila.

Macitentan

Pri psih so po 4 do 39 tednih zdravljenja opazili zadebelitev intime v koronarnih arterijah pri izpostavljenosti, ki je bila 17-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh. Ker gre za občutljivost, ki je specifična za vrsto, in zaradi varnostne meje ta izsledek ne velja za klinično pomembnega.

Macitentan ni bil genotoksičen v standardnem nizu testov *in vitro* in *in vivo*. Macitentan *in vivo* ni bil fototoksičen po enkratnem odmerku pri izpostavljenosti, ki je bila do 24-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh.

Študije kancerogenosti, ki so trajale 2 leti, niso razkrile kancerogenega potenciala pri izpostavljenosti, ki je bila pri podganah 18-krat in pri miših 116-krat večja kot pri ljudeh.

V študijah kronične toksičnosti so pri podganjih samcih in psih opazili dilatacijo tubulov v testisih z varnostno mejo 11,6 pri podganah oziroma 5,8 pri psih. Dilatacija tubulov je bila v celoti reverzibilna. Po 2 letih zdravljenja so pri podganah opazili atrofijo tubulov v testisih pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja kot pri ljudeh. Hipospermatogenezo so opazili v doživljenjskih študijah kancerogenosti pri podganah in v študijah z večkratnim odmerjanjem pri psih pri izpostavljenostih, ki zagotavljajo varnostno mejo 9,7 pri podganah in 23 pri psih. Varnostna meja za plodnost je bila pri podganah 18 za samce in 44 za samice.

Macitentan je bil pri kuncih in podganah v vseh testiranih odmerkih teratogen. Pri obeh vrstah so opazili kardiovaskularne nenormalnosti in nepravilnosti pri fuziji mandibularnega loka.

Dajanje macitentanu podganjim samicam od pozne brejosti naprej in ves čas laktacije je pri izpostavljenosti matere, ki je bila 5-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, povzročilo manjše preživetje mladičev in zmanjšano sposobnost razmnoževanja mladičev, ki so bili izpostavljeni macitentanu v poznem obdobju v maternici in z mlekom v obdobju laktacije.

Zdravljenje juvenilnih podgan od 4. dneva do 114. dneva po rojstvu je povzročilo zmanjšano pridobivanje telesne mase, kar je pri razvoju povzročilo sekundarne učinke (zakasnitev spuščanja testisov, reverzibilno zmanjšanje dolžine dolgih kosti, podaljšan estrusni cikel). Pri izpostavljenosti, ki je bila 7-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, so opazili rahlo povečanje pred- in poimplantacijske izgube zarodkov, zmanjšano povprečno število mladičev in zmanjšano maso testisov in epididimisa. Pri izpostavljenosti, ki je bila 3,8-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, so opazili atrofijo tubulov v testisih in vpliv na spremenljivke reprodukcije in morfologijo sperme.

Tadalafil

Predklinični podatki na osnovi konvencionalnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hidroksipropilceluloza
delno substituirana hidroksipropilceluloza (E463a)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalna celuloza (E460i)
polisorbat 80 (E433)
povidon (E1201)
natrijev škrobni glikolat
natrijev lavrilsulfat

Yuvanci 10 mg/20 mg filmska obloga

hipromeloza
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
laktoza monohidrat
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg filmska obloga

hipromeloza
laktoza monohidrat
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Yuvanci 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete

30 × 1 filmsko obložena tableta v aluminijastem perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek z vključenim sušilnim sredstvom. Zdravilo je v neposrednem stiku s plastjo iz polietilena, ki ne vključuje sušilnega sredstva.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete

30 × 1 filmsko obložena tableta v aluminijastem perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek z vključenim sušilnim sredstvom. Zdravilo je v neposrednem stiku s plastjo iz polietilena, ki ne vključuje sušilnega sredstva.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zgotoviti, da v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Yuvanci na trgu, vsi bolniki, ki bodo predvidoma jemali zdravilo Yuvanci, prejmejo naslednje izobraževalno gradivo:

- Kartica za bolnika

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana in 20 mg tadalafila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

30 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1859/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag Int

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana in 40 mg tadalafila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
30 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1859/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag Int

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Kartica za bolnika

Stran 1

Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije Kartica vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni med zdravljenjem z zdravilom Yuvanci. Kartico imejte vedno pri sebi in jo pokažite vsakemu zdravniku, ki je vključen v vašo zdravstveno oskrbo. Yuvanci 10 mg/20 mg Yuvanci 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil filmsko obložene tablete	Pomembno je, da takoj obvestite zdravnika, ki vam je predpisal zdravilo, če v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci zanosite ali opazite katerega od neželenih učinkov. Zdravstvena ustanova: Ime in priimek zdravnika, ki je predpisal zdravilo: Telefonska številka zdravnika, ki je predpisal zdravilo:
--	--

Stran 2

Stran 3

Nosečnost Zdravilo Yuvanci lahko škoduje razvoju ploda. Zato tega zdravila ne smete jemati, če ste noseči, prav tako v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci ne smete zanositi. Če imate pljučno arterijsko hipertenzijo, lahko nosečnost močno poslabša simptome vaše bolezni.	Kontracepcija V času zdravljenja z zdravilom Yuvanci morate uporabljati zanesljivo zaščito pred zanositvijo (kontracepcijo). Poskrbite, da se boste o morebitnih vprašanjih pogovorili s svojim zdravnikom. Test nosečnosti morate opraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuvanci in nato vsak mesec v času zdravljenja, tudi če menite, da niste noseči.
---	---

Stran 4

Stran 5

Tako kot druga zdravila iz te skupine zdravil lahko zdravilo Yuvanci vpliva na jetra. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yuvanci in med zdravljenjem vas bo zdravnik napotil na krvne preiskave, da bo lahko ocenil ali vaša jetra delujejo ustrezno. Znaki, da vaša jetra morda ne delujejo ustrezno, vključujejo: • navzeo (občutek slabosti s siljenjem na bruhanje) • bruhanje • vročino (zvišana telesna temperatura) • bolečino v trebuhu • zlatenico (rumeno obarvanje kože ali beločnic) • temno obarvan urin • srbenje kože • letargijo ali utrujenost (neobičajna utrujenost ali izčrpanost) • gripi podoben sindrom (bolečine v sklepih in mišicah z vročino)	Če opazite katerega od teh znakov, takoj obvestite zdravnika. Z morebitnimi vprašanji glede zdravljenja se obrnite na svojega zdravnika ali farmacevta.
---	---

Stran 6

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Yuvanci 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete Yuvanci 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete macitentan/tadalafil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yuvanci in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Yuvanci
3. Kako jemati zdravilo Yuvanci
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yuvanci
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yuvanci in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yuvanci je zdravilo, ki vsebuje dve učinkovini: macitentan in tadalafil. Macitentan spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antagonisti receptorjev endotelina (ERA -endothelin receptor antagonists). Tadalafil spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i - phosphodiesterase type 5 inhibitors).

Zdravilo Yuvanci se uporablja pri odraslih za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) razreda II do III po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Uporablja se kot alternativa jemanju macitentana in tadalafila v obliki posameznih tablet.

PAH pomeni visok krvni tlak v krvnih žilah, ki prenašajo kri iz srca v pljuča (pljučne arterije). Pri ljudeh s PAH se te arterije zožijo, zato mora srce več delati, da skozi njih prečrpa kri. Zaradi tega se ljudje počutijo utrujene, omotične in so zadihani. Razred pomeni resnost bolezni: bolniki s PAH razreda II imajo rahlo omejeno telesno dejavnost, tisti s PAH razreda III pa imajo izrazito omejeno telesno dejavnost.

Zdravilo Yuvanci razširi pljučne arterije in s tem srcu olajša črpanje krvi skozi njih. S tem se krvni tlak zniža, kar olajša simptome, poveča vadbeno zmogljivost in izboljša potek bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Yuvanci

Ne jemljite zdravila Yuvanci:

- če ste alergični na macitentan, tadalafil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste v zadnjih 90 dneh preživeli srčni infarkt;
- če ste noseči ali bi lahko zanosili, ker ne uporabljate zanesljive zaščite pred nosečnostjo (kontracepcije). Glejte poglavje 2 'Nosečnost in dojenje';

- če dojite. Glejte poglavje 'Nosečnost in dojenje';
- če imate hudo bolezen jeter ali če imate zelo visoke vrednosti jetrnih encimov v krvi. Posvetujte se z zdravnikom, ki se bo odločil, ali je to zdravilo za vas primerno;
- če imate zelo nizek krvni tlak (90/50 mmHg);
- če jemljete nitrate ali riocigvat. Glejte poglavje 2 'Druga zdravila in zdravilo Yuvanci' ;
- če ste imeli kdaj neareritično anteriorno ishemično optično nevropatijo (NAION, stanje, ki ga imenujejo tudi 'očesna kap'), gre pa za izgubo vida zaradi zmanjšane pretoka krvi v očesu.

Če kar koli od navedenega velja za vas, **to povejte zdravniku.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Yuvanci in v času zdravljenja boste morali opravljati krvne preiskave, kot vam naroči zdravnik:

Če ste ženska, ki lahko zanosi, vam bo zdravnik naročil, da opravite nosečnostni test pred začetkom jemanja zdravila Yuvanci in ga nato opravljate redno (enkrat na mesec) v času zdravljenja. Glejte poglavje 2 'Nosečnost in dojenje'.

Zdravnik vas bo napotil na krvne preiskave, da ugotovi:

- ali vaša jetra ustrezno delujejo,
- ali imate anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic).

Zdravilo Yuvanci lahko povzroči zvišanje vrednosti jetrnih encimov (beljakovin), kar je lahko znak, da vaša jetra ne delujejo pravilno. Drugi znaki, da morda vaša jetra ne delujejo pravilno, vključujejo naslednje simptome:

- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- vročino,
- bolečino v trebuhu,
- rumeno obarvanje kože ali beločnic v očeh (zlatenica),
- temno obarvan urin,
- srbenje kože,
- neobičajno utrujenost ali izčrpanost (letargija ali utrujenost),
- sindrom z gripi podobnimi znaki (bolečine v sklepih in mišicah z vročino).

Če v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci opazite katerega od teh znakov, **takoj obvestite zdravnika.**

Zdravilo Yuvanci lahko povzroča anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic). Če se pri vas pojavi katera od naslednjih težav, ki so lahko simptomi anemije, **obvestite svojega zdravnika:**

- omotičnost,
- utrujenost,
- splošno slabo počutje,
- šibkost,
- hiter srčni utrip,
- palpitacije (poudarjen srčni utrip, ki je lahko tudi hiter ali nepravilen),
- bledica.

Preden začnete jemati tablete, obvestite zdravnika:

- če imate še druge srčnožilne bolezni (težave s srcem in krvnimi žilami) poleg pljučne hipertenzije, med drugim:
 - okvaro aortne in mitralne zaklopke (težave s srčnimi zaklopkami, ki lahko vplivajo na pretok krvi),
 - perikardno konstrikcijo (bolezen, pri kateri perikard ali osrčnik, to je vezivna vreča, ki obdaja srce, postane pretesen in zmanjšuje zmogljivost srca za pravilno delovanje),

- restriktivno ali kongestivno kardiomiopatijo (bolezen, pri kateri srčna mišica izgubi raztegljivost ali oslabi do te mere, da srce ne more več učinkovito črpati krvi),
- disfunkcijo levega prekata (bolezen, pri kateri leva stran srca ne zmore več učinkovito poganjati krvi po telesu),
- motnje srčnega ritma (katero od aritmij),
- koronarno bolezen (obolenje srca zaradi zoženja ali zapore krvnih žil, ki oskrbujejo srčno mišico),
- neurejeno hipertenzijo (zvišan krvni tlak, ki ni ustrezno urejen),
- če imate težave s krvnim tlakom, kot je izrazit padec krvnega tlaka pri vstajanju ali krvni tlak, ki je ves čas nižji od normalnega,
- če imate dedno bolezen, ki povzroča okvaro mrežnice (za svetlobo občutljiva plast na očesnem ozadju),
- če imate resne težave z jetri,
- če imate resne težave z ledvicami.

Če imate težave z ledvicami, se pred jemanjem zdravila Yuvanci posvetujte z zdravnikom. V času zdravljenja z zdravilom Yuvanci se lahko poveča tveganje za znižanje krvnega tlaka in anemijo.

Pri bolnikih s pljučno venookluzivno boleznijo (zapora pljučnih žil) lahko jemanje zdravil za zdravljenje PAH, vključno z zdravilom Yuvanci, povzroči pljučni edem (zastajanje tekočine v pljučih). **Takoj obvestite zdravnika**, če v času jemanja zdravila Yuvanci opazite znake pljučnega edema, kot so:

- nenadno izrazito povečanje zadihanosti,
- kašelj,
- utrujenost po naporu,
- oteženo dihanje v ležečem položaju.

Preden vzamete zdravilo Yuvanci, povejte zdravniku, če imate kakršno koli deformacijo penisa, kot so:

- angulacija penisa, bolezen, pri kateri se penis ukrivi zaradi kavernoze fibroze (brazgotinjenja nekaterih tkiv v penisu),
- Peyroniejeva bolezen pri odraslih moških, pri kateri se razvije ploščata brazgotinska sprememba (plak), ki jo je mogoče zatipati in povzroča ukrivljenost penisa,
- bolezen, zaradi katere bi lahko bili nagnjeni k pojavu priapizma (dolgotrajne in boleče erekcije, do katere lahko pride brez spolne stimulacije), kot so bolezen eritrocitov (srpastocelična anemija), rakava bolezen kostnega mozga (diseminirani plazmocitom) ali rak krvnih celic (levkemija).

Če v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci pride do erekcije, ki traja 4 ure ali več, **takoj poiščite zdravniško pomoč**.

Pri uporabi tadalafil in zaviralcev PDE5 je prihajalo do težav z vidom in nenadne izgube vida. Če v času jemanja zdravila Yuvanci pride do nenadnega poslabšanja ali izgube vida ali če vaš vid postane popačen ali nejasen, prenehajte jemati zdravilo Yuvanci in se **takoj obrnite na svojega zdravnika**.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali tadalafil, so opazili poslabšanje ali nenadno izgubo sluha. Čeprav ni znano, ali je ta dogodek neposredno povezan s tadalafilom, se morate v primeru poslabšanja ali nenadne izgube sluha **takoj obrniti na svojega zdravnika**.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, saj zdravila Yuvanci pri otrocih niso preizkušali.

Druga zdravila in zdravilo Yuvanci

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Yuvanci, če uporabljate katerega od spodaj navedenih zdravil:

- riocigvat (zdravilo za zdravljenje PAH in kronične trombembolične pljučne hipertenzije),
- nitrate kot so nitroglicerini, izosorbid in amilnitrat (v primeru bolečin v prsih).

Če jemljete katerega od spodaj navedenih zdravil, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom:

Zdravila, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila, ker zmanjšujejo količino zdravila Yuvanci v krvi, med drugim:

- šentjanževka (zeliščni pripravek, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- fenitoin ali karbamazepin (zdravila, ki se uporabljata za zdravljenje epilepsije),
- rifampicin (antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje okužb).

Zdravila, ki lahko povečajo tveganje za neželene učinke zdravila Yuvanci, med drugim:

- klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin (antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb),
- ritonavir, sakvinavir (zdravila, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe z virusom HIV),
- doksazosin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s prostato),
- nefazodon (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- ketokonazol (razen pri uporabi v šamponu), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb),
- amjodaron (za urejanje srčnega utripa),
- ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi),
- diltiazem, verapamil (za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali posebnih težav s srcem),
- zdravila podobna prostaciklinu, kot sta epoprostenol in iloprost (uprabljajo se za zdravljenje PAH, brazgotinjenja pljuč in zožitev arterij).

Zdravilo Yuvanci skupaj s hrano in alkoholom

Če jemljete piperin kot prehransko dopolnilo, lahko to vpliva na odziv telesa na nekatera zdravila, vključno z zdravilom Yuvanci. V tem primeru se pogovorite z zdravnikom ali s farmacevtom.

Pitje alkohola lahko začasno zniža krvni tlak. Če ste vzeli ali nameravate vzeti zdravilo Yuvanci, se izogibajte čezmernemu pitju (več kot 5 enot alkohola), ker lahko to poveča tveganje za omotico pri vstajanju.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Yuvanci se ne sme jemati v času nosečnosti, saj lahko škoduje nerojenemu otroku. Glejte poglavje 2 "Ne jemljite zdravila Yuvanci".

- Če obstaja možnost, da lahko zanosite, morate v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci uporabljati učinkovit način preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo). O kontracepciji se pogovorite z zdravnikom.
- Ne jemljite zdravila Yuvanci, če ste noseči ali načrtujete zanositev.
- Če zanosite ali sumite, da ste noseči, v obdobju, ko jemljete zdravilo Yuvanci ali kmalu po prekinitvi zdravljenja z njim (do 1 meseca), **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Če ste ženska, ki lahko zanosi, vas bo zdravnik prosil, da opravite test nosečnosti pred začetkom jemanja zdravila Yuvanci in ga nato redno (enkrat na mesec) opravljate ves čas uporabe zdravila.

Ni znano, ali zdravilo Yuvanci prehaja v materino mleko. V času jemanja zdravila Yuvanci ne smete dojiti. Pogovorite se z zdravnikom, če nameravate dojiti. Glejte poglavje 2 “Ne jemljite zdravila Yuvanci”.

Plodnost

Zdravilo Yuvanci lahko pri moških povzroča zmanjšanje števila semenčic. Pogovorite se z zdravnikom, če nameravate imeti otroke.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Yuvanci lahko povzroči neželene učinke, kot sta glavobol in nizek krvni tlak (navedena sta v poglavju 4), sposobnost vožnje pa lahko zmanjšujejo tudi simptomi pljučne arterijske hipertenzije. Pred vožnjo ali upravljanjem strojev skrbno preverite, kako reagirate na zdravilo Yuvanci.

Zdravilo Yuvanci vsebuje laktozo monohidrat in natrij

- Zdravilo Yuvanci vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako jemati zdravilo Yuvanci

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Yuvanci je ena tableta 10 mg/ 40 mg enkrat na dan. V nekaterih primerih se zdravnik lahko odloči za začetek zdravljenja z manjšim odmerkom 10 mg/20 mg enkrat na dan. Tako odmerjanje telesu omogoča, da se privadi na novo zdravilo. Če ta odmerek dobro prenašate, vam bo zdravnik nato odmerek povečal na odmerek, ki ga prejmete z eno tableto 10 mg/40 mg enkrat na dan.

Tableto zaužijte celo s kozarcem vode in je ne žvečite ali lomite. Zdravilo Yuvanci lahko jemljete s hrano ali brez nje. Najbolje je, da tableto vzamete vsak dan ob istem času.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Yuvanci, kot bi smeli

Takoj obvestite zdravnika ali farmacevta. Morda boste imeli katerega od neželenih učinkov, ki so navedeni v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Yuvanci

Če ste pozabili vzeti zdravilo Yuvanci, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato s tabletami nadaljujte kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Yuvanci

Yuvanci je zdravilo, ki ga boste morali za obvladovanje PAH jemati ves čas. Zdravila Yuvanci ne prenehajte jemati, če se niste tako dogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Spodaj navedene neželene učinke so opazili pri uporabi zdravila Yuvanci ali pa so o njih poročali že prej pri uporabi katere od učinkovin v zdravilu Yuvanci (macitentan ali tadalafil) in se lahko pojavijo tudi pri uporabi zdravila Yuvanci.

Če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo in takoj poiščite zdravniško pomoč:

- resne alergijske reakcije (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
 - simptomi lahko vključujejo otekle oči, obraz, ustnice, jezik ali grlo, kar je lahko življenje ogrožajoče, če oteklina v grlu zapira dihalne poti. Če v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci opazite katerega od navedenih simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- bolečina v prsih (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):
 - če v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci pride do bolečine v prsih, takoj poiščite zdravniško pomoč. Za zdravljenje teh simptomov ne uporabljajte nitrátov.
- priapizem, podaljšana in morda boleča erekcija, do katere lahko pride brez spolne stimulacije (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):
 - če v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci pride do erekcije, ki traja več kot 4 ure, takoj poiščite zdravniško pomoč.
- nenadna izguba vida ali popačen, zamegljen, nejasen centralni vid ali nenadno poslabšanje vida (ni znano, kako pogosto ti neželeni učinki lahko prizadenejo bolnike):
 - če v času zdravljenja z zdravilom Yuvanci pride do navedenih neželenih učinkov, takoj poiščite zdravniško pomoč.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- edemi/zastajanje tekočine (otekanje), zlasti gležnjev in stopal
- glavobol
- anemija (zmanjšano število eritrocitov) ali znižana koncentracija hemoglobina (beljakovine v eritrocitih, ki prenaša kisik po telesu)
- navzea (občutek slabosti)
- dispepsija (težave v zgornjem delu trebuha po jedi)
- bolečina v trebuhu
- neprijeten občutek v trebuhu
- nazofaringitis (vnetje žrela, grla in nosu)
- bronhitis (vnetje dihalnih poti)
- mialgija (bolečine v mišicah)
- bolečina v hrbtu
- bolečine v nogah in rokah
- oblivi (rdečica kože).

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje
- gastroezofagealna refluksna bolezen (zatekanje kisle vsebine iz želodca v požiralnik),
- sinkopa (prehodna izguba zavesti)
- migrena
- influenza (gripa)
- okužba sečil (okužba organov, ki zbirajo in odvajajo seč (urin) iz telesa)
- okužba dihal (okužba dihalnega sistema, okužba v prsnem košu, nosu, sinusih ali žrelu, nahod)
- faringitis (vnetje žrela ali grla)
- epistaksa (krvavitev iz nosu)
- palpitacije (poudarjen srčni utrip, ki je lahko tudi hiter ali nepravilen)
- tahikardija (pospešen srčni utrip)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov (v izvidu krvnih preiskav)
- levkopenija (zmanjšano število levkocitov)
- trombocitopenija (zmanjšano število trombocitov v krvi; trombociti so delci, ki sodelujejo pri strjevanju krvi)
- hipotenzija (nizek krvni tlak)
- zamegljen vid (nejasen vid)

- dolgotrajnejša krvavitev iz maternice
- izpuščaj
- preobčutljivostna (alergijska) reakcija, ki vključuje srbenje

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- epileptični krči
- začasna amnezija (prehodna izguba spomina)
- nenadna srčna smrt (ko srce nenadoma preneha biti, kar povzroči izgubo zavesti in smrt)
- urtikarija (koprivnica)
- hiperhidroza (čezmerno znojenje)
- penilna hemoragija (krvavitev iz penisa)
- hemospermija (kri v semenski tekočini in/ali urinu),
- tinitus (zvonjenje v ušesih)
- hematurija (kri v urinu)

Pogostnost neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti))

- možganska kap
- miokardni infarkt (srčna kap)
- nestabilna angina pectoris (bolečine za prsnico)
- ventrikularna aritmija (motnja srčnega ritma, ki izvira iz prekatov, to je spodnjih srčnih votlin)
- Stevens-Johnsonov sindrom (hud izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil)
- eksfoliativni dermatitis (luščenje kože v zaplatah ali drobno luščenje kože)
- zapora mrežničnih žil (retinalna vaskularna okluzija: krvni strdek v krvni žili v očesu, ki lahko povzroči zamegljen vid ali slepoto)
- izpad vidnega polja
- nenadna izguba sluha

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yuvanci

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Yuvanci ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yuvanci

Učinkovini sta macitentan in tadalafil.

Ena 10 mg/20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana in 20 mg tadalafila.

Ena 10 mg/40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana in 40 mg tadalafila.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete

hidroksipropilceluloza
delno substituirana hidroksipropilceluloza (E463a)
laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 Zdravilo Yuvanci vsebuje laktozo monohidrat)
magnezijev stearat (E470b)
mikrokristalna celuloza (E460i)
polisorbat 80 (E433)
povidon (E1201)
natrijev škrobni glikolat (glejte poglavje 2 Zdravilo Yuvanci vsebuje natrij)
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga

hipromeloza
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
smukec (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete vsebujejo tudi rdeči železov oksid (E172) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Yuvanci in vsebina pakiranja

Yuvanci 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete so rožnate podolgovate tablete z vtisnjeno oznako "MT" na eni strani in "1020" na drugi. Tablete Yuvanci 10 mg/20 mg so na voljo v aluminijastih enoodmernih perforiranih pretisnih omotih, ki vsebujejo 30 × 1 filmsko obloženo tableto in vključujejo sušilno sredstvo.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete so bele do skoraj bele podolgovate tablete z vtisnjeno oznako "MT" na eni strani in "1040" na drugi. Tablete Yuvanci 10 mg /40 mg so na voljo v aluminijastih enoodmernih perforiranih pretisnih omotih, ki vsebujejo 30 × 1 filmsko obloženo tableto in vključujejo sušilno sredstvo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.