

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yuvanci 10 mg/20 mg compresse rivestite con film

Yuvanci 10 mg/40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yuvanci 10 mg/20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di macitentan e 20 mg di tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di macitentan e 40 mg di tadalafil.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg/20 mg contiene circa 147 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg/40 mg contiene circa 253 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Yuvanci 10 mg/20 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore rosa, oblunghe, da 13 mm × 6 mm con "1020" impresso su un lato e "MT" sull'altro.

Yuvanci 10 mg/40 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore da bianco a quasi bianco, oblunghe, da 15 mm × 7 mm con "1040" impresso su un lato e "MT" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Yuvanci è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) in pazienti adulti in classe funzionale (FC) II e III dell'OMS, che sono già in trattamento con la combinazione di macitentan e tadalafil somministrate contemporaneamente in compresse separate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento della PAH.

Posologia

La dose raccomandata di Yuvanci è una compressa da 10 mg/40 mg assunta per via orale una volta al giorno.

- Per i pazienti attualmente trattati con macitentan 10 mg e tadalafil 40 mg in compresse separate, utilizzare la compressa di Yuvanci 10 mg/40 mg
- Per i pazienti attualmente trattati con macitentan 10 mg e tadalafil 20 mg in compresse separate, utilizzare la compressa di Yuvanci 10 mg/20 mg. La dose può essere aumentata a 10 mg/40 mg una volta al giorno, in base alla tollerabilità.

Yuvanci deve essere assunto ogni giorno all'incirca alla stessa ora.

Mancata assunzione di una dose

Se il paziente salta una dose di Yuvanci, deve assumerla il prima possibile e assumere poi la dose successiva all'orario regolarmente programmato. Il paziente non deve assumere due dosi contemporaneamente se ha saltato una dose.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto nessun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

L'uso di Yuvanci non è raccomandato nei pazienti sottoposti a dialisi o in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min). Per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, non è necessario modificare la dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Yuvanci è controindicato nei pazienti con severa compromissione epatica, con o senza cirrosi (Classe C di Child-Pugh) o livelli di aminotransferasi epatiche elevati clinicamente significativi superiori a 3 volte il limite superiore della norma ($>3 \times \text{ULN}$) (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Classe A o B di Child-Pugh), non è necessario modificare la dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Yuvanci nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state studiate. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse rivestite con film non sono frantumabili e devono essere deglutite intere con acqua, con o senza cibo. Non è stato studiato l'impatto della frammentazione e della frantumazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a uno dei principi attivi o a uno degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infarto miocardico acuto negli ultimi 90 giorni.
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

- Pazienti con compromissione epatica severa, con o senza cirrosi (Classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Valori basali delle aminotransferasi epatiche (aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanino aminotransferasi (ALT) $>3 \times \text{ULN}$) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Ipotensione severa ($<90/50 \text{ mmHg}$).
- Somministrazione concomitante di nitrati o stimolatori della guanilato ciclasi (come riociguat, vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con anamnesi di neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (*Non Arteritic anterior Ischaemic Optic Neuropathy*, NAION).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Funzionalità epatica

Aumenti delle aminotransferasi epatiche (AST e ALT) sono stati associati a PAH e agli antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA) (vedere paragrafo 4.8). Yuvanci è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa, con o senza cirrosi (Classe C di Child-Pugh) o con livelli di aminotransferasi epatiche elevati superiori a 3 volte il limite superiore della norma ($>3 \times \text{ULN}$). I risultati dei test degli enzimi epatici devono essere ottenuti prima di iniziare Yuvanci (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

I pazienti devono essere monitorati per segni di danno epatico e si raccomanda il monitoraggio mensile di ALT e AST. Se si verificano aumenti sostenuti, inspiegabili e clinicamente rilevanti di aminotransferasi, o se gli incrementi sono accompagnati da un aumento della bilirubina $>2 \times \text{ULN}$, o da sintomi clinici di danno epatico (ad es. ittero), il trattamento con Yuvanci deve essere interrotto.

La ripresa di Yuvanci può essere considerata in seguito al ritorno dei livelli degli enzimi epatici nei valori normali nei pazienti che non hanno manifestato sintomi clinici di danno epatico. Si raccomanda il consulto di un epatologo.

Uso nelle donne in età fertile

Il trattamento con Yuvanci deve essere iniziato nelle donne in età fertile solo dopo aver verificato l'assenza di una gravidanza, aver fornito le appropriate indicazioni sulla contraccezione e aver messo in pratica un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Le donne non devono iniziare una gravidanza per 1 mese dopo l'interruzione di Yuvanci. Si raccomanda di effettuare il test di gravidanza mensilmente durante il trattamento con Yuvanci per consentire il rilevamento tempestivo della gravidanza.

Concentrazione di emoglobina

La diminuzione delle concentrazioni di emoglobina è stata associata agli antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA), compreso macitentan (vedere paragrafo 4.8). Negli studi placebo-controllati, le riduzioni della concentrazione di emoglobina correlate a macitentan non sono risultate progressive, si sono stabilizzate dopo le prime 4-12 settimane di trattamento e sono rimaste stabili durante il trattamento cronico. Con macitentan e altri ERA sono stati segnalati casi di anemia che hanno richiesto una trasfusione di cellule ematiche. Non è raccomandato iniziare il trattamento con Yuvanci nei pazienti con anemia severa. Si raccomanda di misurare le concentrazioni di emoglobina prima dell'inizio del trattamento con Yuvanci e di ripetere gli esami durante il trattamento come clinicamente indicato.

Malattia veno-occlusiva polmonare

Sono stati segnalati casi di edema polmonare in pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare che utilizzavano vasodilatatori (principalmente prostaciline). Di conseguenza, se si verificano segni di edema polmonare quando Yuvanci è somministrato in pazienti con PAH, deve essere presa in considerazione la possibilità di malattia veno-occlusiva polmonare. Poiché non sono disponibili dati

clinici sulla somministrazione di Yuvanci in pazienti con malattia veno-occlusiva, la somministrazione di Yuvanci a tali pazienti non è raccomandata.

Vista

Sono stati segnalati difetti visivi, tra cui corioretinopatia sierosa centrale (CSCR) e casi di NAION in relazione all'assunzione di tadalafil e altri inibitori della PDE5. La maggior parte dei casi di CSCR si è risolta spontaneamente dopo l'interruzione di tadalafil. Per quanto riguarda la NAION, le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumento del rischio di NAION acuta negli uomini con disfunzione erettile in seguito all'esposizione a tadalafil o ad altri inibitori della PDE5. Tutti i pazienti che assumono Yuvanci devono essere informati che, in caso di difetti visivi improvvisi, compromissione dell'acuità visiva e/o distorsione visiva, devono interrompere l'assunzione di Yuvanci e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con disturbi retinici degenerativi ereditari noti, compresa la retinite pigmentosa, non sono stati inclusi negli studi clinici e l'uso in questi pazienti non è raccomandato.

Diminuzione o perdita improvvisa dell'udito

Sono stati segnalati casi di perdita improvvisa dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (come età, diabete, ipertensione, precedente anamnesi di perdita dell'udito e malattie del tessuto connettivo associate), ai pazienti deve essere consigliato di rivolgersi immediatamente a un medico in caso di improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Priapismo e deformazione anatomica del pene

È stato segnalato priapismo in uomini trattati con inibitori della PDE5. I pazienti che manifestano erezioni della durata di 4 ore o più devono essere istruiti a richiedere assistenza medica immediata. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare danni ai tessuti del pene e perdita permanente della potenza. Yuvanci deve essere usato con cautela nei pazienti con deformazione anatomica del pene (come angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano condizioni che possono predisporli al priapismo (come anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Compromissione renale

Non si hanno esperienze cliniche sull'uso di Yuvanci in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto Yuvanci non è raccomandato in questa popolazione. L'uso di Yuvanci in pazienti con compromissione renale severa non è raccomandato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). I pazienti con compromissione renale possono presentare un rischio maggiore di manifestare ipotensione e anemia durante il trattamento con macitentan. Pertanto, il monitoraggio della pressione sanguigna e dell'emoglobina deve essere preso in considerazione durante l'uso di Yuvanci.

Interazioni

L'uso di Yuvanci deve essere evitato nei pazienti che assumono cronicamente potenti induttori del CYP3A4 e non è raccomandato nei pazienti che assumono in concomitanza potenti inibitori del CYP3A4. Occorre prestare attenzione quando Yuvanci è somministrato in concomitanza con un inibitore moderato di CYP3A4 e CYP2C9 (vedere paragrafo 4.5).

Condizioni cardiovascolari

L'uso di Yuvanci non è raccomandato nei pazienti con una qualsiasi delle seguenti condizioni cardiovascolari, in quanto non vi sono dati clinici.

- valvulopatie aortica e mitralica clinicamente significative
- costrizione pericardica
- cardiomiopatia restrittiva o congestizia
- disfunzione ventricolare sinistra significativa

- aritmie potenzialmente letali
- malattia coronarica sintomatica
- ipertensione non controllata.

Tadalafil ha proprietà vasodilatatrici sistemiche che possono causare una temporanea diminuzione della pressione arteriosa. I medici devono valutare attentamente se i loro pazienti con determinate condizioni sottostanti, come severa ostruzione del deflusso ventricolare sinistro, deplezione di liquidi, ipotensione autonoma o i pazienti con ipotensione a riposo, possono essere influenzati negativamente da tali effetti vasodilatatori.

La somministrazione concomitante di tadalafil a pazienti che assumono alfa₁ bloccanti può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti. Pertanto, la combinazione di Yuvanci e doxazosina non è raccomandata.

Nella parte in doppio cieco dello studio A DUE, sono stati segnalati eventi di insufficienza cardiaca (n=4) entro un mese dall'inizio del trattamento con Yuvanci in pazienti di età superiore a 65 anni non precedentemente trattati con medicinali specifici per la PAH. Due casi su quattro si sono risolti durante il trattamento, mentre negli altri due casi il trattamento è stato interrotto a causa di altri eventi avversi [una nuova diagnosi di malattia polmonare veno-occlusiva (esclusione secondo il protocollo di studio) e anemia].

Eccipienti con effetti noti

Yuvanci contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Effetti di altri medicinali su Yuvanci

Forti induttori del CYP3A4

Potenti induttori del CYP3A4 tra cui rifampicina, l'erba di San Giovanni o iperico, carbamazepina e fenitoina possono ridurre l'efficacia di Yuvanci. L'uso concomitante di Yuvanci deve essere evitato.

Rifampicina (600 mg al giorno) ha ridotto l'esposizione allo stato stazionario a macitentan del 79%, ma non ha influenzato l'esposizione al metabolita attivo aprocitentan.

Rifampicina (600 mg al giorno), ha ridotto l'AUC e la C_{max} di tadalafil rispettivamente dell'88% e del 46% rispetto ai valori di AUC e C_{max} per tadalafil in monoterapia (10 mg).

Forti inibitori del CYP3A4

La combinazione di Yuvanci con forti inibitori del CYP3A4 come itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, ritonavir e saquinavir non è raccomandata.

Ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) ha aumentato l'esposizione a macitentan di circa 2 volte. L'esposizione al metabolita attivo di macitentan è stata ridotta del 26%.

Ketoconazolo (200 mg al giorno) ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e aumentato la C_{max} del 15% di una dose singola di tadalafil (10 mg) rispetto ai valori di AUC e C_{max} di tadalafil in monoterapia.

Ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato l'esposizione (AUC) di 4 volte e la C_{max} del 22% di una dose singola di tadalafil (20 mg).

Ritonavir (200 mg due volte al giorno), un inibitore di CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) di una dose singola di tadalafil (20 mg), senza alcuna variazione della C_{max} .

Ritonavir (500 mg o 600 mg due volte al giorno) ha aumentato l'esposizione (AUC) del 32% e ha ridotto la C_{max} del 30% di una dose singola di tadalafil (20 mg).

Inibitori moderati duplici di CYP3A4 e CYP2C9

Occorre prestare attenzione quando Yuvanci viene somministrato in concomitanza con inibitori moderati duplici di CYP3A4 e CYP2C9 (ad es. fluconazolo e amiodarone).

Fluconazolo 400 mg al giorno, un inibitore moderato duplice di CYP3A4 e CYP2C9, può aumentare l'esposizione a macitentan di circa 3,8 volte, secondo modelli farmacocinetici basati sulla fisiologia (PBPK). Tuttavia, non vi è stata alcuna variazione clinicamente rilevante nell'esposizione al metabolita attivo di macitentan. Occorre prendere in considerazione le incertezze di tale modellizzazione.

Somministrazione concomitante di inibitori moderati del CYP3A4 e inibitori moderati del CYP2C9

Inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamil) e inibitori moderati del CYP2C9 (ad es. miconazolo e piperina) devono essere somministrati con cautela se somministrati in concomitanza con Yuvanci.

Somministrazione concomitante di inibitori moderati del CYP3A4

Negli studi *in vivo*, la ciclosporina A (100 mg due volte al giorno), un inibitore combinato di CYP3A4 e OATP, non ha alterato in misura clinicamente rilevante l'esposizione allo stato stazionario di macitentan e del suo metabolita attivo.

Effetti di Yuvanci su altri medicinali

Pillola contraccettiva orale

In studi *in vivo*, macitentan 10 mg una volta al giorno non ha influenzato la farmacocinetica di un contraccettivo orale (noretisterone 1 mg ed etinilestradiolo 35 µg). Allo stato stazionario, tadalafil (40 mg una volta al giorno) ha aumentato l'esposizione (AUC) del 26% e la C_{max} del 70% di etinilestradiolo rispetto al contraccettivo orale somministrato con placebo. Non vi è stato alcun effetto statisticamente significativo di tadalafil su levonorgestrel, il che suggerisce che l'effetto su etinilestradiolo sia dovuto all'inibizione della solfatazione intestinale da parte di tadalafil. La rilevanza clinica di questo risultato è incerta, tuttavia, è obbligatorio adottare un metodo contraccettivo efficace per chi utilizza Yuvanci (vedere paragrafo 4.6).

Terbutalina

Si può prevedere un aumento dell'AUC e della C_{max} simile a quelli osservati con etinilestradiolo con la somministrazione orale di terbutalina, probabilmente a causa dell'inibizione della solfatazione intestinale da parte di tadalafil. La rilevanza clinica di questo risultato è incerta.

Substrati del CYP1A2 (ad es. teofillina)

Quando tadalafil 10 mg è stato somministrato con teofillina (un inibitore non selettivo della fosfodiesterasi) non vi è stata alcuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo (3,5 battiti al minuto) aumento della frequenza cardiaca.

Substrati del CYP2C9 (ad es. R-warfarin)

Macitentan somministrato in dosi multiple da 10 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione a S-warfarin (substrato del CYP2C9) o R-warfarin (substrato del CYP3A4) dopo una dose singola di warfarin da 25 mg. L'effetto farmacodinamico di warfarin sul rapporto internazionale normalizzato (INR) non è stato influenzato da macitentan. La farmacocinetica di macitentan e del suo

metabolita attivo non è stata influenzata da warfarin. Tadalafil (10 e 20 mg) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) a S-warfarin o R-warfarin, né tadalafil ha influenzato le variazioni del tempo di protrombina indotte da warfarin e non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento causato dall'acido acetilsalicilico.

Substrati della glicoproteina P (ad es. digossina)

Tadalafil (40 mg una volta al giorno) non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica della digossina (substrato della P-gp).

Medicinali substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP):

In studi *in vivo*, macitentan 10 mg una volta al giorno non ha influenzato la farmacocinetica di un medicinale substrato della BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

Interazioni farmacodinamiche

Nitrati

Negli studi clinici, tadalafil (5, 10 e 20 mg) ha dimostrato di aumentare gli effetti ipotensivi dei nitrati. Questa interazione è durata più di 24 ore e non è stata più rilevabile una volta trascorse 48 ore dall'ultima dose di tadalafil. Pertanto, la somministrazione di Yuvanci a pazienti che utilizzano qualsiasi forma di nitrato organico, come nitroglicerina, isosorbide e nitrato di amile è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Riociguat

Negli studi clinici, riociguat ha dimostrato di aumentare gli effetti ipotensivi degli inibitori della PDE5. Non vi è stata alcuna evidenza di effetto clinico favorevole della combinazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con inibitori della PDE5, incluso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Antipertensivi (compresi i calcio-antagonisti)

La somministrazione concomitante di doxazosina (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg al giorno e 20 mg come dose singola) aumenta in modo significativo l'effetto ipotensivo di questo alfa-bloccante. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere sintomatico, compresa la sincope. Pertanto, questa combinazione non è raccomandata.

Negli studi di interazione condotti su un numero limitato di volontari sani, questi effetti non sono stati segnalati con alfuzosina o tamsulosina.

Nei pazienti che ricevono medicinali antipertensivi concomitanti, tadalafil 20 mg può indurre una diminuzione della pressione arteriosa che (ad eccezione della doxazosina, vedere sopra) è generalmente minore e probabilmente non rilevante dal punto di vista clinico.

Alcol

Le concentrazioni di alcol non sono state influenzate dalla somministrazione concomitante con tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non sono state osservate variazioni nelle concentrazioni di tadalafil dopo la somministrazione concomitante con alcol.

Tadalafil (20 mg) non ha aumentato la riduzione media della pressione arteriosa prodotta dall'alcol (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcol al 40% [vodka] in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate vertigini posturali e ipotensione ortostatica. I pazienti devono essere informati di questi potenziali effetti indesiderati. L'effetto dell'alcol sulla funzione cognitiva non è stato aumentato da tadalafil (10 mg).

Prostaciclina e suoi analoghi come epoprostenolo o iloprost

L'efficacia e la sicurezza di Yuvanci somministrato in concomitanza con prostaciclina o suoi analoghi non sono state studiate in studi clinici controllati. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di co-somministrazione.

Trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia delle combinazioni di tadalafil e altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere Yuvanci con questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso in donne in età fertile/Contracezione maschile e femminile

Il trattamento con Yuvanci deve essere iniziato nelle donne in età fertile solo dopo aver verificato l'assenza di una gravidanza, aver fornito le appropriate indicazioni sulla contraccezione e aver messo in pratica un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Le donne non devono iniziare una gravidanza per 1 mese dopo l'interruzione di Yuvanci. Si raccomandano test di gravidanza mensili durante il trattamento con Yuvanci per poter accertare con tempestività un'eventuale gravidanza.

Yuvanci è controindicato nelle donne in età fertile che non utilizzano un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Yuvanci in donne in gravidanza non esistono.

Non sono disponibili dati relativi all'uso di macitentan in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva con macitentan (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani è ancora sconosciuto.

I dati sull'uso di tadalafil in donne in gravidanza è limitato.

Yuvanci è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se i principi attivi di Yuvanci siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di macitentan nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Yuvanci è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità maschile

Lo sviluppo di atrofia tubulare testicolare negli animali di sesso maschile è stato osservato dopo il trattamento con macitentan (vedere paragrafo 5.3). Nei pazienti che assumono ERA sono state osservate riduzioni della conta spermatica. Macitentan, come altri ERA, può avere un impatto avverso sulla spermatogenesi negli uomini.

Due studi clinici con tadalafil suggeriscono che non vi è compromissione della fertilità negli esseri umani, sebbene in alcuni uomini sia stata osservata una diminuzione della concentrazione spermatica.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Yuvanci altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, possono verificarsi effetti indesiderati (ad es. cefalea, ipotensione) che possono influenzare la capacità di

guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a Yuvanci, prima di guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate (che si sono verificate in pazienti trattati con Yuvanci) dai dati combinati dello studio A DUE in doppio cieco/in aperto sono state anemia/riduzione dell'emoglobina (24,9%), edema/ritenzione di liquidi (18,4%), e cefalea (15,1%). Basandosi sui termini di reazione avversa identificati per Yuvanci, macitentan, e tadalafil, gli eventi avversi gravi più frequentemente osservati derivanti dal trattamento nel periodo combinato in doppio cieco e in aperto sono stati bronchite, riportata in 3 pazienti (1,6%), anemia e palpitazioni, ciascuna delle quali riportata in 2 pazienti (1,1%), emicrania, ipotensione, sanguinamento intermestruale, edema/ritenzione di liquidi e influenza, ciascuno riportato in 1 paziente (0,5%).

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati di Yuvanci e sul profilo di sicurezza noto dei singoli prodotti macitentan e tadalafil.

I dati sulla sicurezza di Yuvanci sono stati ottenuti da uno studio clinico di Fase 3 (A DUE) in doppio cieco, con controllo attivo e da un'estensione in aperto in pazienti affetti da PAH. Il numero totale di pazienti trattati con Yuvanci è stato di 185 pazienti con un'esposizione mediana a Yuvanci di 105,1 settimane.

Le reazioni avverse note per macitentan e tadalafil, che non sono state osservate nello studio A DUE, sono incluse nella tabella 1 sulla base delle informazioni prescrittive dei singoli prodotti macitentan e tadalafil.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per organi e sistemi MedDRA e per frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse in pazienti con PAH trattati con Yuvanci, macitentan e/o tadalafil

Classificazione per sistemi e organi	Reazione(i) avversa(e)	Frequenza^a
Infezioni ed infestazioni	Bronchite ^b	Molto comune
	Influenza	Comune
	Infezione delle vie urinarie	Comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
	Faringite ^b	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia/ emoglobina diminuta ^c	Molto comune
	Leucopenia	Comune
	Trombocitopenia ^a	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^a (incluso prurito ^d)	Comune
	Angioedema ^a	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Sincope	Comune
	Emicrania ^a	Comune

	Crisi epilettiche ^e	Non comune
	Amnesia transitoria ^e	Non comune
	Ictus ^e (inclusi eventi emorragici)	Non nota ^f
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Comune
	Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) ^e	Non nota ^f
	Occlusione vascolare della retina ^e	Non nota ^f
	Difetto del campo visivo ^e	Non nota ^f
	Corioretinopatia sierosa centrale ^e	Non nota ^f
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito ^e	Non comune
	Perdita improvvisa dell'udito ^e	Non nota ^f
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune
	Tachicardia ^a	Comune
	Morte cardiaca improvvisa ^e	Non comune
	Infarto miocardico ^e	Non nota ^f
	Angina pectoris instabile ^e	Non nota ^f
	Aritmia ventricolare ^e	Non nota ^f
Patologie vascolari	Rossore ^{a,g}	Molto comune
	Ipotensione	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Nasofaringite ^a (tra cui congestione nasale, congestione sinusale e rinite)	Molto comune
	Epistassi	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea ^a	Molto comune
	Dispepsia ^a	Molto comune
	Fastidio addominale ^a	Molto comune
	Dolore addominale ^a	Molto comune
	Vomito	Comune
	Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Patologie epatobiliari	Transaminasi aumentate	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
	Orticaria ^d	Non comune
	Iperidrosi ^d	Non comune
	Sindrome di Stevens-Johnson ^d	Non nota ^f
	Dermatite esfoliativa ^d	Non nota ^f
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia ^a	Molto comune
	Dolore dorsale ^a	Molto comune
	Dolore a un arto ^a	Molto comune
Patologie renali e urinarie	Ematuria ^d	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Sanguinamento dell'utero aumentato ^h	Comune
	Priapismo ^d	Non comune
	Emorragia del pene ^d	Non comune
	Ematospermia ^d	Non comune
	Erezioni prolungate ^d	Non nota ^f
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Molto comune
	Ritenzione di liquidi ⁱ	Molto comune
	Tumefazione del viso	Comune
	Dolore toracico	Comune

-
- ^a Quando la stessa reazione avversa è stata osservata in più di un medicinale (ovvero macitentan, tadalafil e Yuvanci), è presentata la categoria che rappresenta la frequenza più alta.
- ^b Non osservato con Yuvanci nei dati dello studio in doppio cieco, ma segnalato con macitentan in monoterapia.
- ^c Include anemia, anemia da carenza di ferro, anemia da malattia cronica, riduzione dell'emoglobina, anemia normocromica, pancitopenia, anemia da perdita di sangue e mielofibrosi.
- ^d Prurito è stato osservato con macitentan con una frequenza non comune.
- ^e Non osservato con Yuvanci nei dati dello studio in doppio cieco, ma segnalato con tadalafil in monoterapia.
- ^f Eventi non riportati negli studi registrativi e che non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili. Le reazioni avverse sono state incluse nella tabella a seguito dei dati post-marketing o di studi clinici, derivanti dall'uso di tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile.
- ^g Include rossore e vampata di calore.
- ^h Include sanguinamento mestruale abbondante, sanguinamento intermestruale, polimenorragia ed emorragia vaginale. Frequenza basata sull'esposizione nei soggetti di sesso femminile.
- ⁱ Include edema periferico, tumefazione periferica, edema generalizzato, tumefazione, edema del midollo osseo, ritenzione di liquidi, tumefazione articolare, edema, ipervolemia e versamento pericardico.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipotensione

L'ipotensione è stata associata all'uso di ERA, compreso macitentan. Nel periodo in doppio cieco dello studio A DUE con Yuvanci in pazienti con PAH, l'incidenza dell'ipotensione è stata del 7,5% nel braccio Yuvanci; non sono stati segnalati eventi di ipotensione nei bracci macitentan e tadalafil in monoterapia. L'incidenza di ipotensione per Yuvanci nello studio combinato in doppio cieco/in aperto è stata del 6,5%.

In SERAPHIN, uno studio a lungo termine in doppio cieco su macitentan in pazienti con PAH, è stata segnalata ipotensione rispettivamente nel 7,0% e nel 4,4% dei pazienti trattati in monoterapia con macitentan 10 mg e nel braccio placebo.

Edema/ritenzione di liquidi

Edema/ritenzione di liquidi è stato associato all'uso di ERA, compreso macitentan. Nel periodo in doppio cieco dello studio A DUE con Yuvanci in pazienti con PAH, l'incidenza di edema/ritenzione di liquidi è stata del 20,6%, 14,3% e 15,9% rispettivamente nel braccio Yuvanci, macitentan e tadalafil in monoterapia. L'incidenza di edema/ritenzione di liquidi per Yuvanci nella fase combinata in doppio cieco/in aperto è stata del 18,4%.

In SERAPHIN, l'incidenza di eventi avversi edematosi nei gruppi di trattamento con macitentan 10 mg in monoterapia e nel braccio placebo è stata rispettivamente del 21,9% e 20,5%.

Anomalie negli esami di laboratorio

Aminotransferasi epatiche

Nel periodo in doppio cieco dello studio A DUE con Yuvanci in pazienti affetti da PAH, l'incidenza di livelli elevati di aminotransferasi $\geq 3 \times \text{ULN}$ è stata dell'1,0% e del 4,5% rispettivamente nei bracci Yuvanci e tadalafil. Non è stato riportato alcun aumento dell'aminotransferasi $\geq 3 \times \text{ULN}$ nel braccio macitentan. L'incidenza di aminotransferasi elevate $\geq 3 \times \text{ULN}$ è stata del 3,4% e l'incidenza di aminotransferasi elevate $\geq 8 \times \text{ULN}$ è stata del 1,1% per Yuvanci nella fase dello studio combinato in doppio cieco/in aperto.

In SERAPHIN, l'incidenza di aumenti di aminotransferasi (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ è stata del 3,4% con macitentan 10 mg in monoterapia e del 4,5% con placebo. Aumenti $> 5 \times \text{ULN}$ si sono verificati nel 2,5% dei pazienti trattati con macitentan 10 mg in monoterapia rispetto al 2% dei pazienti trattati con placebo.

Diminuzione dell'emoglobina e anemia

Nel periodo in doppio cieco dello studio A DUE con Yuvanci in pazienti con PAH, l'incidenza di anemia è stata del 18,7%, 2,9% e 2,3% rispettivamente nei bracci Yuvanci, macitentan e tadalafil. La diminuzione media rispetto al basale della concentrazione di emoglobina alla settimana 16 è stata maggiore per Yuvanci rispetto a macitentan e tadalafil: 0,87 mmol/L (1,39 g/dL), 0,42 mmol/L (0,68 g/dL) e 0,05 mmol/L (0,08 g/dL) rispettivamente nei bracci Yuvanci, macitentan e tadalafil. Nella fase combinata in doppio cieco/in aperto dello studio, il trattamento con Yuvanci è stato associato a una diminuzione media della concentrazione di emoglobina di 49 mmol/L (0,79 g/dL) dal basale alla settimana 120 (80 pazienti).

In SERAPHIN, macitentan 10 mg in monoterapia è stato associato a una riduzione media dell'emoglobina rispetto al placebo di 0,69 mmol/L (1 g/dL).

Globuli bianchi

Nel periodo in doppio cieco dello studio A DUE con Yuvanci in pazienti affetti da PAH, la diminuzione media rispetto al basale dei leucociti alla settimana 16 era maggiore in Yuvanci rispetto a macitentan e tadalafil: $1,4 \times 10^9/L$ nei bracci Yuvanci e $0,5 \times 10^9/L$ nei bracci macitentan e tadalafil. Nella fase combinata in doppio cieco/in aperto dello studio, il trattamento con Yuvanci è stato associato a una diminuzione della conta leucocitaria media di $1,7 \times 10^9/L$ dal basale alla settimana 120 (80 pazienti).

In SERAPHIN macitentan 10 mg in monoterapia è stato associato a una diminuzione della conta leucocitaria media rispetto al basale di $0,7 \times 10^9/L$ rispetto a nessuna variazione nei pazienti trattati con placebo.

Piastrine

Nel periodo in doppio cieco dello studio A DUE con Yuvanci in pazienti affetti da PAH, la diminuzione media rispetto al basale delle piastrine alla settimana 16 nel braccio Yuvanci è stata di $16,2 \times 10^9/L$ rispetto a $19,3 \times 10^9/L$ e $5,6 \times 10^9/L$ rispettivamente nei bracci macitentan e tadalafil. Nella fase combinata in doppio cieco/in aperto dello studio, il trattamento con Yuvanci è stato associato a una diminuzione della conta piastrinica media di $23,3 \times 10^9/L$ dal basale alla settimana 120 (78 pazienti).

In SERAPHIN macitentan 10 mg in monoterapia è stato associato a una diminuzione della conta piastrinica media dal basale di $17 \times 10^9/L$, rispetto a una diminuzione media di $11 \times 10^9/L$ nei pazienti trattati con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Macitentan è stato somministrato a soggetti sani in dose singola fino a 600 mg. Sono state osservate reazioni avverse come cefalea, nausea e vomito. Tadalafil è stato somministrato a soggetti sani in dose singola fino a 500 mg. Le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate a dosi inferiori. Sulla base dei dati dei singoli componenti, è improbabile che la dialisi sia efficace. In caso di sovradosaggio, devono essere adottate misure di supporto standard, come richiesto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipertensivi, antipertensivi per l'ipertensione arteriosa polmonare, codice ATC: C02KX54.

Meccanismo d'azione

Yuvanci è una terapia combinata a compressa singola che contiene due componenti orali con meccanismi d'azione diversi per migliorare l'ipertensione arteriosa polmonare: macitentan, un antagonista del recettore dell'endotelina (ERA) e tadalafil, un inibitore della fosfodiesterasi 5 (PDE5i).

Macitentan è un potente antagonista del recettore dell'endotelina (ET) attivo per via orale sia sui recettori ET_A sia ET_B e circa 100 volte più selettivo per ET_A rispetto a ET_B *in vitro*. Macitentan presenta elevata affinità e occupazione prolungata dei recettori ET delle cellule muscolari lisce delle arterie polmonari umane. ET-1 e i suoi recettori (ET_A ed ET_B) mediano una varietà di effetti quali vasocostrizione, fibrosi, proliferazione, ipertrofia e infiammazione. In condizioni patologiche come la PAH, il sistema ET locale è sovraregolato ed è coinvolto nell'ipertrofia vascolare e nel danno d'organo.

Tadalafil è un inibitore potente e selettivo della PDE5, l'enzima responsabile della degradazione della guanosina monofosfato ciclica (cGMP). L'ipertensione arteriosa polmonare è associata a un rilascio alterato di ossido nitrico da parte dell'endotelio vascolare e alla conseguente riduzione delle concentrazioni di cGMP all'interno della muscolatura liscia vascolare polmonare. La PDE5 è la fosfodiesterasi predominante nella vascolarizzazione polmonare. L'inibizione della PDE5 da parte di tadalafil aumenta le concentrazioni di cGMP con conseguente rilassamento delle cellule muscolari lisce vascolari polmonari e vasodilatazione del letto vascolare polmonare.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Yuvanci è stata dimostrata in uno studio multinazionale, multicentrico, in doppio cieco, adattativo, randomizzato, con controllo attivo, a gruppi paralleli (A DUE) in 187 pazienti con PAH (FC OMS II–III). Lo studio è stato disegnato per confrontare l'efficacia e la sicurezza di Yuvanci con ciascuna monoterapia a base di macitentan o tadalafil. I pazienti con resistenze vascolari polmonari (PVR) di almeno 240 dyn×s/cm⁵ sono stati randomizzati a ricevere Yuvanci (macitentan 10 mg e tadalafil 40 mg) (n=108), macitentan 10 mg in monoterapia (n=35) o tadalafil 40 mg in monoterapia (n=44), una volta al giorno.

I pazienti che non assumevano una dose terapeutica di PDE-5i al basale sono stati sottoposti a un periodo di titolazione di 1 settimana con macitentan 10 mg e tadalafil 20 mg.

I pazienti che hanno ricevuto il trattamento durante il periodo di trattamento in doppio cieco (n=186) erano naïve al trattamento (52,7%) con qualsiasi monoterapia specifica per la PAH, oppure trattati con un ERA (17,2%) o un PDE5i (30,1%). I pazienti arruolati presentavano PAH idiopatica (50,5%), PAH ereditaria (4,8%), PAH associata a malattia del tessuto connettivo (34,9%) o PAH associata a malattia cardiaca congenita (3,2%). L'età media era di 50,2 anni (intervallo 18-80), il 20,4% dei pazienti aveva un'età ≥ 65 anni, il 22% era di sesso maschile e il 61,8% era di etnia bianca. Al momento dell'arruolamento, il 51,1% dei pazienti era in FC II e il 48,9% era in FC III dell'OMS.

L'endpoint primario dello studio era la variazione nelle PVR espresse come rapporto tra la Settimana 16 e il basale nei pazienti con PAH, per il confronto tra Yuvanci e le singole monoterapie.

L'endpoint secondario principale era la variazione della distanza media percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) dal basale a 16 settimane di terapia nei pazienti con PAH, per il confronto tra Yuvanci e le singole monoterapie.

Il trattamento con Yuvanci ha prodotto un effetto statisticamente significativo di 0,71 (IC al 95% 0,61; 0,82, $p < 0,0001$) che rappresenta una riduzione del 29% delle PVR rispetto a macitentan e di 0,72 (IC al 95% 0,64; 0,80, $p < 0,0001$) che rappresenta una riduzione del 28% delle PVR rispetto a tadalafil (Tabella 2). Una coerente efficacia dell'endpoint primario di Yuvanci è stata osservata in tutti i sottogruppi di età, sesso, etnia e classe funzionale dell'OMS al basale. Inoltre, è stata osservata una coerente di efficacia nei pazienti naïve al trattamento o precedentemente esposti a un ERA o PDE5i.

Tabella 2. Variazione delle PVR dal basale alla settimana 16 di trattamento

	Naïve al trattamento e precedente trattamento con ERA		Naïve al trattamento e precedente trattamento con PDE-5i	
	Macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
PVR media al basale (IC al 95%)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1 020)
Riduzione delle PVR medie alla Settimana 16 (dyn×s/cm ⁵) (IC al 95%)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Media geometrica delle PVR (Settimana 16/Basale) (IC al 95%)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
Rapporti delle medie geometriche (IC al 95%)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
valore p bilaterale		<0,0001		<0,0001

PVR=resistenze vascolari polmonari; IC=intervalli di confidenza; n=numero di pazienti.

Capacità di esercizio

È stato osservato un aumento numerico nella 6MWD di Yuvanci rispetto a macitentan o tadalafil (tabella 3).

Tabella 3. Variazione nella 6MWD media dal basale alla settimana 16 di trattamento

	Naive al trattamento e precedente trattamento con ERA		Naive al trattamento e precedente trattamento con PDE-5i	
	Macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
Media al basale (IC al 95%)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Variazione dal basale alla Settimana 16 (m) media (IC al 95%)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Differenze medie (IC al 95%)		16,0 (-17; 49)		25,4 (-0,9; 52)
valore p bilaterale		0,38		0,06

IC=intervalli di confidenza;6MWD) distanza percorsa a piedi in 6 minuti; n= numero di pazienti

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Yuvanci in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la PAH (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La biodisponibilità di macitentan e tadalafil somministrati come Yuvanci era paragonabile a quella di macitentan 10 mg e tadalafil 40 mg somministrati separatamente; la bioequivalenza è stata stabilita dopo la somministrazione di una dose singola in soggetti sani. La bioequivalenza di Yuvanci (10 mg di macitentan/20 mg di tadalafil) è stata stabilita anche per i singoli componenti di 10 mg di macitentan e 20 mg di tadalafil.

Assorbimento

Quando la compressa di Yuvanci (10 mg di macitentan/40 mg di tadalafil) è stata somministrata a soggetti sani con un pasto ad alto contenuto di grassi, non è stato osservato alcun effetto del cibo sulla farmacocinetica di macitentan e l'AUC di tadalafil è rimasta invariata, mentre la C_{max} è aumentata del 45%. Questo aumento della C_{max} di tadalafil non è considerato clinicamente significativo.

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di macitentan 10 mg e tadalafil 20 mg in seguito alla somministrazione della compressa di Yuvanci (macitentan 10 mg e tadalafil 20 mg) a soggetti sani dopo un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie.

Macitentan

Le concentrazioni plasmatiche massime di macitentan si raggiungono circa 9 ore dopo la somministrazione.

Tadalafil

Tadalafil è prontamente assorbito dopo la somministrazione orale, e la massima concentrazione plasmatica osservata (C_{max}) è raggiunta a un tempo mediano di circa 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di tadalafil dopo la somministrazione orale non è stata determinata.

Distribuzione

Macitentan

Macitentan e il suo metabolita attivo aprocitentan sono altamente legati alle proteine plasmatiche (> 99%), principalmente all'albumina e in misura minore all'alfa1-glicoproteina acida. Macitentan e il suo metabolita attivo aprocitentan sono ben distribuiti nei tessuti, come indicato da un volume di distribuzione apparente (V_{ss}/F) di circa 50 L e 40 L per macitentan e aprocitentan, rispettivamente.

Tadalafil

Il volume di distribuzione medio è di circa 77 L, indicando che tadalafil è distribuito nei tessuti. A concentrazioni terapeutiche, il 94% di tadalafil nel plasma è legato alle proteine. Il legame proteico non è influenzato dalla compromissione della funzionalità renale.

Meno dello 0,0005% della dose somministrata è apparsa nel liquido seminale di soggetti sani.

Biotrasformazione

Macitentan

Macitentan ha quattro vie metaboliche primarie. La depropilazione ossidativa del sulfamide produce aprocitentan, un metabolita farmacologicamente attivo. Questa reazione dipende dal sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4 (circa il 99%) con contributi minori di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. Il metabolita attivo circola nel plasma umano e può contribuire all'effetto farmacologico. Altre vie metaboliche producono prodotti privi di attività farmacologica. Tra queste vie, CYP2C9 svolge un ruolo predominante con contributi minori da CYP2C8, CYP2C19 e CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil è metabolizzato prevalentemente dall'isoforma CYP3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecol glucuronide. Questo metabolita è almeno 13 000 volte meno potente di tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non si prevede che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate dei metaboliti.

Eliminazione

Macitentan

Le concentrazioni plasmatiche di macitentan e del suo metabolita attivo diminuiscono lentamente, con un'emivita di eliminazione apparente di circa 16 ore e 48 ore, rispettivamente. Macitentan viene escreto solo dopo un esteso metabolismo. La principale via di escrezione è l'urina (circa il 50% della dose).

Tadalafil

La clearance orale media di tadalafil è di 3,4 L/h e l'emivita media è di 24 ore nei soggetti sani.

Tadalafil viene escreto prevalentemente come metaboliti inattivi, principalmente nelle feci (circa il 61% della dose) e in misura minore nelle urine (circa il 36% della dose).

Linearità/Non linearità

Macitentan

Dopo somministrazioni ripetute, le farmacocinetiche di macitentan sono proporzionali fino alla dose di 30 mg incluso.

Tadalafil

In un intervallo di dose compreso tra 2,5 e 20 mg, l'esposizione a tadalafil (AUC) aumenta proporzionalmente con la dose in soggetti sani. Tra 20 mg e 40 mg, si osserva un aumento non proporzionale dell'esposizione. Durante la somministrazione di tadalafil 20 mg e 40 mg una volta al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5 giorni e l'esposizione è di circa 1,5 volte superiore dopo una dose singola.

Studi di interazione farmacocinetica

Alle loro dosi cliniche, macitentan e tadalafil non hanno effetti noti sulle isoforme o sui trasportatori del CYP450.

Macitentan o tadalafil come substrato dei trasportatori farmacologici:

Macitentan non è un substrato per P-gp/MDR-1. Macitentan e il suo metabolita attivo non sono substrati rilevanti di OATP1B1 e OATP1B3, ma entrano nel fegato mediante diffusione passiva. Tadalafil è un substrato di P-gp.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

La farmacocinetica di Yuvanci non è stata studiata in pazienti con compromissione renale.

L'esposizione a macitentan e al suo metabolita attivo è aumentata rispettivamente di 1,3 e 1,6 volte nei pazienti con compromissione renale severa. Questo aumento non è considerato clinicamente rilevante per macitentan in monoterapia.

Negli studi di farmacologia clinica che hanno utilizzato tadalafil a dose singola (5-20 mg), l'esposizione a tadalafil (AUC) era approssimativamente raddoppiata nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e in soggetti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi. Nei pazienti in emodialisi, la C_{max} era superiore del 41% rispetto a quella osservata nei soggetti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione di tadalafil.

Yuvanci non è raccomandato nei pazienti sottoposti a dialisi o nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) a causa dell'aumento dell'esposizione a tadalafil (AUC), della mancanza di esperienza clinica e della mancanza di capacità di influenzare la clearance mediante dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di Yuvanci non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica.

L'esposizione a macitentan è diminuita rispettivamente del 21%, 34% e 6% e, per il metabolita attivo, del 20%, 25% e 25% nei soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa. Questa riduzione non è considerata clinicamente rilevante per macitentan in monoterapia.

L'esposizione a tadalafil (AUC) in soggetti con compromissione epatica lieve e moderata (classe Child-Pugh A e B) è paragonabile all'esposizione in soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. I dati clinici sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) sono limitati. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di tadalafil una volta al giorno a pazienti con compromissione epatica.

Pazienti con PAH

L'esposizione a macitentan e al suo metabolita attivo nei pazienti con PAH era rispettivamente di circa 1,2 volte e 1,3 volte superiore rispetto ai soggetti sani.

L'esposizione a tadalafil nei pazienti con PAH era 1,3 volte superiore rispetto ai soggetti sani.

Queste differenze non sono considerate clinicamente rilevanti.

Non si osservano effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di macitentan e tadalafil negli anziani o a causa dell'etnia o del sesso.

Non si osservano effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di tadalafil nei pazienti con diabete.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici con Yuvanci. I dati tossicologici non clinici si basano sui risultati di studi con macitentan e tadalafil singolarmente.

Macitentan

È stato osservato ispessimento intimale delle arterie coronarie nei cani a 17 volte l'esposizione umana dopo 4-39 settimane di trattamento. A causa della sensibilità specie-specifica e del margine di sicurezza, questo risultato è considerato non rilevante per gli esseri umani.

Macitentan non è risultato genotossico in una batteria standard di test *in vitro* e *in vivo*. Macitentan non è risultato fototossico *in vivo* dopo una dose singola a esposizioni fino a 24 volte l'esposizione umana.

Studi di cancerogenicità della durata di 2 anni non hanno rivelato un potenziale cancerogeno a esposizioni 18 e 116 volte l'esposizione umana, rispettivamente nei ratti e nei topi.

La dilatazione tubulare testicolare è stata osservata in studi di tossicità cronica con ratti e cani di sesso maschile con margini di sicurezza rispettivamente di 11,6 e 5,8. La dilatazione tubulare era completamente reversibile. Dopo 2 anni di trattamento, l'atrofia tubulare testicolare è stata osservata nei ratti a 4 volte l'esposizione umana.

L'ipospERMATOGENESI è stata osservata nello studio di cancerogenicità per tutta la vita nei ratti e negli studi di tossicità a dosi ripetute nei cani a esposizioni tali da fornire margini di sicurezza di 9,7 nei ratti e 23 nei cani. I margini di sicurezza per la fertilità erano 18 per i maschi e 44 per le femmine di ratto.

Macitentan è risultato teratogeno nei conigli e nei ratti a tutte le dosi testate. In entrambe le specie sono state osservate anomalie cardiovascolari e di fusione dell'arco mandibolare.

La somministrazione di macitentan a ratti femmine in avanzato stadio di gravidanza fino all'allattamento con esposizioni materne pari a 5 volte l'esposizione nell'essere umano ha causato una riduzione nella sopravvivenza dei cuccioli e un'alterazione della capacità riproduttiva delle progenie esposte a macitentan durante l'ultimo periodo di vita intrauterina e tramite il latte durante l'allattamento.

Il trattamento di ratti giovani dal 4° giorno dopo la nascita al 114° giorno ha causato una riduzione dell'aumento ponderale e successivi effetti secondari sullo sviluppo (leggero ritardo nella discesa dei testicoli, riduzione reversibile della lunghezza delle ossa lunghe, ciclo estrale prolungato). Un leggero incremento della perdita pre- e post-impianto, una riduzione del numero medio di cuccioli e una riduzione del peso dei testicoli e dell'epididimo sono stati osservati ad esposizioni pari a 7 volte l'esposizione nell'essere umano. L'atrofia tubolare testicolare ed effetti sulle variabili riproduttive e sulla morfologia spermatica sono stati registrati ad esposizioni pari a 3,8 volte l'esposizione nell'essere umano.

Tadalafil

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (E463a)
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (E460i)
Polisorbato 80 (E433)
Povidone (E1201)
Amido di sodio glicolato
Sodio lauril solfato

Yuvanci 10 mg/20 mg film di rivestimento

Ipromellosa
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Lattosio monoidrato

Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)
Triacetina (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg film di rivestimento

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Yuvanci 10 mg/20 mg compresse rivestite con film.

30 × 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati in alluminio con essiccante integrato.
Lo strato a contatto con il prodotto è uno strato di polietilene senza essiccante.

Yuvanci 10 mg/40 mg compresse rivestite con film

30 × 1 compresse rivestite con film in blister monodose perforati in alluminio con essiccante integrato.
Lo strato a contatto con il prodotto è uno strato di polietilene senza essiccante.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 settembre 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui Yuvanci è commercializzato, tutti i pazienti che si prevede utilizzino Yuvanci ricevano il seguente materiale formativo:

- Scheda paziente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Yuvanci 10 mg/20 mg compresse rivestite con film
macitentan/tadalafil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di macitentan e 20 mg di tadalafil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
30 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1859/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Yuvanci 10 mg/20 mg compresse rivestite con film
macitentan/tadalafil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag Int

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Yuvanci 10 mg/40 mg compresse rivestite con film
macitentan/tadalafil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di macitentan e 40 mg di tadalafil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film
30 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1859/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
--

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Yuvanci 10 mg/40 mg compresse rivestite con film
macitentan/tadalafil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag Int

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Scheda paziente

Pagina 1

Per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare Questa scheda contiene importanti informazioni di sicurezza di cui deve essere a conoscenza quando riceve il trattamento con Yuvanci. Porti sempre con sé questa scheda e la mostri a qualsiasi medico coinvolto nelle Sue cure mediche. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil compresse rivestite con film IT	È importante che Lei riferisca immediatamente al medico prescrittore una gravidanza o qualsiasi effetto indesiderato che possa verificarsi durante il trattamento con Yuvanci. Centro di trattamento: Nome del medico prescrittore: Numero di telefono del medico prescrittore:
--	--

Pagina 2

Pagina 3

Gravidanza Yuvanci può danneggiare lo sviluppo del feto. Pertanto, non deve assumere Yuvanci se è in corso una gravidanza e non deve iniziare una gravidanza mentre assume Yuvanci. Inoltre, se soffre di ipertensione arteriosa polmonare, la gravidanza può peggiorare gravemente i sintomi della malattia.	Contraccezione Deve usare un metodo contraccettivo affidabile (contraccezione) mentre assume Yuvanci. Si assicuri di discutere eventuali domande con il medico. Deve sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare Yuvanci e ogni mese durante il trattamento, anche se ritiene di non essere incinta.
--	---

Pagina 4

Pagina 5

Come altri medicinali di questa classe, Yuvanci può avere effetti sul fegato. Il medico eseguirà un esame del sangue prima che Lei inizi il trattamento con Yuvanci e durante il trattamento per verificare se il fegato sta funzionando correttamente. I segni che indicano che il fegato potrebbe non funzionare correttamente includono: • nausea • vomito • febbre (temperatura elevata) • dolore allo stomaco (addome) • ittero (ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi) • urine di colore scuro • prurito della pelle • letargia o affaticamento (stanchezza o spossatezza insolita) • sindrome simil-influenzale (dolore articolare e muscolare con febbre)	Informi immediatamente il medico se osserva uno qualsiasi di questi segni. In caso di domande sul trattamento, si rivolga al medico o al farmacista.
--	--

Pagina 6

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Yuvanci 10 mg/20 mg compresse rivestite con film
Yuvanci 10 mg/40 mg compresse rivestite con film
macitentan/tadalafil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Yuvanci e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Yuvanci
3. Come prendere Yuvanci
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Yuvanci
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Yuvanci e a cosa serve

Yuvanci contiene due principi attivi, macitentan e tadalafil. Macitentan appartiene a una classe di farmaci chiamati antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA). Tadalafil appartiene a una classe di medicinali chiamati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i).

Yuvanci è utilizzato negli adulti per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (pulmonary arterial hypertension, PAH) di Classe II o Classe III dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). È utilizzato in alternativa all'assunzione di macitentan e tadalafil in compresse separate.

La PAH è un'elevata pressione nei vasi sanguigni che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni (le arterie polmonari). Nei soggetti con PAH, queste arterie si restringono, quindi il cuore deve lavorare di più per pompare il sangue attraverso di esse. Ciò causa stanchezza, capogiri e respiro affannoso. La classe riflette la gravità della malattia: i pazienti con PAH di Classe II hanno una lieve limitazione dell'attività fisica e quelli con malattia di Classe III hanno una notevole limitazione dell'attività fisica.

Yuvanci dilata le arterie polmonari, facilitando il pompaggio del sangue da parte del cuore. Ciò riduce la pressione sanguigna, allevia i sintomi, determina una migliore capacità di svolgere attività fisica e migliora il decorso della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Yuvanci

Non prenda Yuvanci

- se è allergico/a a macitentan, tadalafil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha recentemente avuto un attacco cardiaco negli ultimi 90 giorni;
- se è in corso una gravidanza o è possibile che stia iniziando una gravidanza in quanto non utilizza un metodo anticoncezionale efficace (contraccettivo). Vedere il paragrafo 2 "Gravidanza e allattamento";

- se sta allattando al seno. Vedere il paragrafo 2 “Gravidanza e allattamento”;
- se soffre di una malattia epatica grave o presenta livelli molto elevati di enzimi epatici nel sangue. Si rivolga al medico che deciderà se questo medicinale è adatto a Lei;
- se ha la pressione sanguigna molto bassa (90/50 mmHg);
- se sta assumendo nitrati o riociguat. Vedere il paragrafo 2 “Altri medicinali e Yuvanci”;
- se ha avuto una neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (*Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION, una condizione descritta anche come “ictus dell’occhio”), una perdita della vista dovuta al ridotto flusso di sangue agli occhi.

Se rientra in una qualsiasi di queste condizioni, **informi il medico**.

Avvertenze e precauzioni

Dovrà sottoporsi a esami di laboratorio prima di usare Yuvanci e durante il trattamento, come indicato dal medico.

Se è una donna che potrebbe iniziare una gravidanza, il medico chiederà di sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare Yuvanci e in maniera regolare (una volta al mese) durante il trattamento. Vedere il paragrafo 2 “Gravidanza e allattamento”.

Il medico preleverà del sangue per verificare:

- se il fegato funziona correttamente
- se soffre di anemia (riduzione del numero di globuli rossi).

Yuvanci può causare un aumento degli enzimi epatici (proteine) che può essere un segno che il fegato non funziona correttamente. Altri segni che indicano che il fegato potrebbe non funzionare correttamente includono i seguenti sintomi:

- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- febbre
- dolore allo stomaco (addome)
- ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero)
- urine di colore scuro
- prurito della pelle
- stanchezza o affaticamento insoliti (letargia o spossatezza)
- sindrome simil-influenzale (dolore articolare e muscolare con febbre).

Informi immediatamente il medico se osserva uno qualsiasi di questi segni durante il trattamento.

Yuvanci potrebbe causare anemia (basso livello di globuli rossi). Se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti sintomi, che potrebbero essere sintomi di anemia, **informi il medico**:

- capogiri
- stanchezza
- sensazione generale di malessere
- debolezza
- battito cardiaco accelerato
- palpitazioni (un battito cardiaco forte che può essere rapido o irregolare)
- pallore

Prima di assumere le compresse, informi il medico se ha

- qualsiasi condizione cardiovascolare (che riguarda il cuore e i vasi sanguigni) diversa dall’ipertensione polmonare, tra cui:
 - malattia della valvola aortica e mitrale (problemi alle valvole del cuore che possono influenzare il flusso sanguigno)

- costrizione pericardica (una condizione in cui il pericardio, la sacca attorno al cuore, si restringe, compromettendo la capacità del cuore di funzionare correttamente)
- cardiomiopatia restrittiva o congestizia (una condizione in cui il muscolo cardiaco diventa rigido o debole, con conseguenti problemi nel pompare il sangue in modo efficace)
- disfunzione ventricolare sinistra (una condizione in cui il lato sinistro del cuore ha difficoltà a pompare il sangue in modo efficiente verso il resto del corpo)
- aritmie (ritmi cardiaci anormali)
- malattia coronarica (malattia cardiaca causata dal restringimento o dal blocco dei vasi sanguigni che irrorano il muscolo cardiaco)
- ipertensione non controllata (pressione sanguigna elevata non adeguatamente controllata).
- problemi con la pressione sanguigna come diminuzioni significative della pressione sanguigna quando ci si alza in piedi o quando la pressione sanguigna è costantemente inferiore al normale.
- qualsiasi malattia ereditaria che causa danni alla retina (la membrana sensibile alla luce nella parte posteriore dell'occhio).
- un grave problema al fegato
- un grave problema ai reni.

Se ha problemi renali, si rivolga al medico prima di usare Yuvanci. Potrebbe esserci un rischio maggiore di manifestare una pressione sanguigna bassa e anemia durante il trattamento con Yuvanci.

Nei pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare (ostruzione delle vene polmonari), l'uso di medicinali per il trattamento della PAH, compreso Yuvanci, può portare a edema polmonare (accumulo di liquidi nei polmoni). **Informi immediatamente il medico**, se manifesta segni di edema polmonare durante l'uso di Yuvanci, quali

- un improvviso e importante aumento della difficoltà di respirazione
- tosse
- stanchezza dopo lo sforzo
- difficoltà a respirare mentre si è distesi.

Prima di assumere Yuvanci, **informi il medico** se presenta una qualsiasi deformazione del pene quali:

- angolazione, una condizione in cui il pene si curva, probabilmente a causa della fibrosi cavernosa (cicatrici di alcuni tessuti del pene).
- malattia di Peyronie, una condizione che colpisce gli uomini adulti, in cui si presenta una "placca" di tessuto cicatriziale palpabile, accompagnata da una curvatura del pene.
- una condizione che potrebbe predisporre al priapismo (un'erezione prolungata e dolorosa che potrebbe presentarsi senza stimolazione sessuale), come un'anomalia dei globuli rossi (anemia falciforme), tumore del midollo osseo (mieloma multiplo) o tumore delle cellule del sangue (leucemia).

Se durante il trattamento con Yuvanci manifesta un'erezione della durata di 4 ore o più, **chieda assistenza medica immediata**.

Durante l'uso di tadalafil e degli inibitori della PDE5 si sono verificati difetti visivi e perdita improvvisa della vista. Se si verifica un'improvvisa riduzione o perdita della vista o se la visione è distorta o offuscata durante il trattamento, interrompa l'assunzione di Yuvanci e **contatti immediatamente il medico**.

In alcuni pazienti che assumono tadalafil è stata osservata un'improvvisa riduzione o perdita dell'udito. Sebbene non sia noto se l'evento sia direttamente correlato a tadalafil, nel caso manifesti un'improvvisa riduzione e perdita dell'udito, **contatti immediatamente il Suo medico**.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perché Yuvanci non è stato testato nei bambini.

Altri medicinali e Yuvanci

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non prenda Yuvanci se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- riociguat (un medicinale utilizzato per trattare PAH e ipertensione polmonare cronica tromboembolica)
- nitrati come nitroglicerina, isosorbide e nitrato di amile (per il dolore toracico)

Si rivolga al medico o al farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, inclusi:

Medicinali che possono diminuire l'efficacia di Yuvanci diminuendo la quantità di Yuvanci nel sangue, tra cui:

- erba di san Giovanni o iperico (una preparazione erboristica utilizzata per trattare la depressione)
- fenitoina o carbamazepina (medicinali usati per trattare le crisi epilettiche)
- rifampicina (un antibiotico utilizzato per la cura delle infezioni)

Medicinali che possono aumentare il rischio di effetti indesiderati di Yuvanci, tra cui:

- claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina (antibiotici utilizzati per la cura delle infezioni)
- ritonavir, saquinavir (usati per trattare le infezioni da HIV)
- doxazosina (utilizzato per trattare la pressione sanguigna alta o i problemi alla prostata)
- nefazodone (usato per trattare la depressione)
- ketoconazolo (ad eccezione di quando usato nello shampoo), fluconazolo, itraconazolo, miconazolo, voriconazolo (medicinali utilizzati contro le infezioni fungine)
- amiodarone (per controllare il battito cardiaco)
- ciclosporina (utilizzata per prevenire il rigetto d'organo dopo i trapianti), diltiazem, verapamil (per trattare la pressione sanguigna alta o problemi cardiaci specifici)
- prostaciclina e medicinali simili come epoprostenolo e iloprost (utilizzati per trattare PAH, cicatrici polmonari e arterie bloccate)

Yuvanci con cibo e alcol

Se sta assumendo piperina come integratore alimentare, ciò potrebbe alterare il modo in cui l'organismo risponde ad alcuni medicinali, tra cui Yuvanci. Se questo è il caso, informi il medico o il farmacista.

L'assunzione di alcol può ridurre temporaneamente la pressione sanguigna. Se ha assunto o ha in programma di assumere Yuvanci, eviti di bere troppo (più di 5 unità di alcol), in quanto ciò potrebbe aumentare il rischio di capogiri quando si alza in piedi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Yuvanci non deve essere assunto durante la gravidanza in quanto potrebbe danneggiare il feto. Vedere il paragrafo 2 "Non prenda Yuvanci".

- Se è possibile che si instauri una gravidanza, utilizzi un metodo contraccettivo efficace (contraccezione) durante l'assunzione di Yuvanci. Si rivolga al medico per discutere della contraccezione.
- Non prenda Yuvanci se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza.
- Se inizia una gravidanza o sospetta una gravidanza mentre assume Yuvanci o poco dopo aver interrotto Yuvanci (fino a 1 mese), **si rivolga immediatamente al medico.**

Se è una donna in età fertile, il medico le chiederà di sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare ad assumere Yuvanci e regolarmente (una volta al mese) mentre assume Yuvanci.

Non è noto se Yuvanci venga trasferito nel latte materno. Non allatti al seno mentre sta assumendo Yuvanci. Parli con il medico se sta programmando di allattare al seno. Vedere il paragrafo 2 “Non prenda Yuvanci”.

Fertilità

Yuvanci può causare una riduzione della conta spermatica negli uomini. Parli con il medico se sta programmando di avere figli.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Yuvanci può causare effetti indesiderati come mal di testa e bassa pressione sanguigna (elencati al paragrafo 4) e anche i sintomi della ipertensione arteriosa polmonare possono renderla meno idoneo/a a guidare. Controlli attentamente come reagisce a Yuvanci prima di guidare o utilizzare macchinari.

Yuvanci contiene lattosio monoidrato e sodio

- Yuvanci contiene lattosio monoidrato. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente ‘senza sodio’.

3. Come prendere Yuvanci

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di Yuvanci è una compressa da 10 mg/40 mg una volta al giorno. In alcune situazioni, il medico potrebbe decidere di iniziare con una dose inferiore da 10 mg/20 mg una volta al giorno. Ciò consente al corpo di adattarsi al nuovo medicinale. Se tollerato, allora il medico aumenterà la dose ad una compressa da 10 mg/40 mg, una volta al giorno.

Deglutisca la compressa intera con un bicchiere d’acqua. Non mastichi né rompa la compressa. Può assumere Yuvanci con o senza cibo. È meglio assumere la compressa ogni giorno alla stessa ora.

Se prende più Yuvanci di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista. Potrebbe manifestare uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere Yuvanci

Se dimentica di prendere Yuvanci, prenda una dose non appena se ne ricorda, quindi continui ad assumere le compresse al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Yuvanci

Yuvanci è un trattamento che dovrà continuare ad assumere per controllare la PAH. Non interrompa l’assunzione di Yuvanci a meno che non lo abbia concordato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati osservati con Yuvanci o sono stati precedentemente segnalati con i principi attivi (macitentan o tadalafil) di Yuvanci e possono verificarsi anche con Yuvanci.

Se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, interrompa l'assunzione del medicinale e richieda immediatamente assistenza medica:

- reazioni allergiche gravi (può interessare fino 1 persona su 10).
 - I sintomi includono gonfiore intorno agli occhi, al viso, alle labbra, alla lingua o alla gola, che può essere pericoloso per la vita se il gonfiore della gola blocca le vie aeree. Se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi durante il trattamento con Yuvanci, chiedi assistenza medica immediata.
- dolore toracico (può interessare fino 1 persona su 10).
 - se avverte dolore toracico durante il trattamento con Yuvanci richiedi assistenza medica immediata. Non utilizzi nitrati per trattare i sintomi.
- priapismo, un'erezione prolungata e potenzialmente dolorosa che può verificarsi senza stimolazione sessuale (può interessare fino a 1 persona su 100).
 - Se manifesta un'erezione che dura più di 4 ore durante il trattamento con Yuvanci, chiedi assistenza medica immediata
- improvvisa perdita della vista o visione centrale distorta, sfocata, offuscata o improvvisa riduzione della vista (Non è noto con quale frequenza le persone possano essere colpite da questi effetti indesiderati).
 - Se si verificano questi effetti indesiderati durante il trattamento con Yuvanci, chiedi assistenza medica immediata.

Altri effetti indesiderati includono

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- edema/ritenzione di liquidi (gonfiore), specialmente delle caviglie e dei piedi
- mal di testa
- anemia (basso numero di globuli rossi) o emoglobina ridotta (la proteina contenuta nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno nel corpo)
- nausea (sensazione di malessere)
- dispepsia (indigestione)
- dolore addominale (mal di pancia)
- Fastidio addominale
- rinofaringite (infiammazione della gola e del naso)
- bronchite (infiammazione delle vie aeree)
- mialgia (dolori muscolari)
- dolore alla schiena
- dolore alle braccia e gambe
- rossore (arrossamento della pelle)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- vomito (malessere)
- malattia da reflusso gastroesofageo (reflusso acido)
- sincope (svenimento)
- emicrania
- influenza
- infezione delle vie urinarie (infezione delle parti del corpo che raccolgono ed espellono l'urina)
- infezione del tratto respiratorio (infezione del sistema respiratorio, infezione del torace o del naso, dei seni paranasali o della gola, raffreddore)
- faringite (infiammazione della gola)
- epistassi (sangue dal naso)
- palpitazioni (battito cardiaco forte che può essere rapido o irregolare)

- tachicardia (battito cardiaco accelerato)
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato, come evidenziato negli esami del sangue
- leucopenia (bassi livelli dei globuli bianchi)
- trombocitopenia (bassi livelli ematici di piastrine, componenti che aiutano il sangue a coagulare)
- ipotensione (pressione sanguigna bassa)
- visione offuscata
- aumento del sanguinamento uterino
- eruzione cutanea
- ipersensibilità (reazioni allergiche), compreso prurito

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- crisi epilettiche
- amnesia transitoria (perdita di memoria)
- morte cardiaca improvvisa (quando il cuore smette inaspettatamente di battere, portando alla perdita di coscienza e alla morte)
- orticaria
- iperidrosi (sudorazione eccessiva)
- sanguinamento del pene
- ematospermia (sangue nel liquido seminale e/o nelle urine)
- acufene (ronzio nelle orecchie)
- ematuria (sangue nelle urine)

Non nota (non può essere definita)

- ictus
- infarto miocardico (attacco cardiaco)
- angina pectoris instabile (dolore toracico)
- aritmia ventricolare (ritmo cardiaco anomalo che ha origine nelle camere inferiori del cuore)
- sindrome di Stevens-Johnson (grave eruzione cutanea con vesciche e desquamazione della pelle, in particolare intorno a bocca, naso, occhi e genitali)
- dermatite esfoliativa (desquamazione o esfoliazione della pelle)
- occlusione vascolare retinica (coagulo di sangue nei vasi sanguigni dell'occhio che può causare offuscamento della vista o cecità)
- difetto del campo visivo
- perdita improvvisa dell'udito

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Yuvanci

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Yuvanci dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Yuvanci

I principi attivi sono macitentan e tadalafil.

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg/20 mg contiene 10 mg di macitentan e 20 mg di tadalafil.

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg/40 mg contiene 10 mg di macitentan e 40 mg di tadalafil.

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa

Idrossipropilcellulosa

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (E463a)

Lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 Yuvanci contiene lattosio)

Magnesio stearato (E470b)

Cellulosa microcristallina (E460i)

Polisorbato 80 (E433)

Povidone (E1201)

Amido glicolato di sodio (vedere paragrafo 2 Yuvanci contiene sodio)

Sodio lauril solfato

Film di rivestimento

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E171)

Triacetina (E1518)

Talco (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg compresse rivestite con film contiene anche ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Yuvanci e contenuto della confezione

Yuvanci 10 mg/20 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore rosa, oblunghe, con impresso "MT" su un lato e "1020" sull'altro. Yuvanci 10 mg/20 mg è disponibile in blister monodose da 30 compresse rivestite con film, perforati in alluminio con essiccante integrato.

Yuvanci 10 mg/40 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore da bianco a quasi bianco, oblunghe, con impresso "MT" su un lato e "1040" sull'altro. Yuvanci 10 mg/40 mg è disponibile in blister monodose da 30 compresse rivestite con film in blister monodose, perforati in alluminio con essiccante integrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

Produttore

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

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
Tel: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.