

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yuvanci 10 mg/20 mg pilloli miksija b'rita
Yuvanci 10 mg/40 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Yuvanci 10 mg/20 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' macitentan u 20 mg ta' tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' macitentan u 40 mg ta' tadalafil.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita ta' 10 mg/20 mg fiha bejn wiehded u ieħor 147 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Kull pillola miksija b'rita ta' 10 mg/40 mg fiha bejn wiehded u ieħor 253 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Yuvanci 10 mg/20 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita roża, oblong, 13 mm × 6 mm imnaqqxa b'“1020” fuq naħa waħda u “MT” fuq in-naħa l-oħra.

Yuvanci 10 mg/40 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita bojod, oblong, 15 mm × 7 mm imnaqqxa b'“1040” fuq naħa waħda u “MT” fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Yuvanci huwa indikat bħala terapija ta' sostituzzjoni għat-trattament fit-tul ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH, pulmonary arterial hypertension) f'pazjenti adulti ta' Klassi Funzjonali (FC, Functional Class) tad-WHO II sa III, li jkunu diġà trattati bil-kombinazzjoni ta' macitentan u tadalafil mogħtija fl-istess ħin bħala pilloli separati.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda biss u jiġi mmonitorjat minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' PAH.

Požologija

Id-doża rakkomandata ta' Yuvanci hija pillola waħda ta' 10 mg/40 mg li tittiehed oralment darba kuljum.

- Għal pazjenti li bħalissa qed jiġu ttrattati b' 10 mg macitentan u 40 mg tadalafil bħala pilloli separati uża pillola ta' Yuvanci 10 mg/40 mg
- Għal pazjenti li bħalissa qed jiġu ttrattati b' 10 mg macitentan u 20 mg tadalafil bħala pilloli separati uża pillola ta' Yuvanci 10 mg/20 mg. Id-doża tista' tiżdied għal 10 mg/40 mg kuljum, fuq bażi tat-tollerabilità.

Yuvanci għandu jittiehed kujum f'bejn wiehed u iehor l-istess hin.

Doża maqbuża

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Yuvanci, il-pazjent għandu joħodha malajr kemm jista' jkun imbagħad jiehu d-doża li jmiss fil-hin skedat regolari. Il-pazjent m'għandux jiehu żewġ dożi fl-istess hin jekk doża tkun maqbuża.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti 'l fuq mill-età ta' 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-użu ta' Yuvanci mhux rakkomandat f'pazjenti li jkunu għaddejjin minn dijaliżi jew f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija ta' kreatinina <30 ml/min). M'hemmx għalfejn tagħmel aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2.)

Indeboliment epatiku

Yuvanci huwa kontraindikatur f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, b'ċirrozi jew mingħajrha (Child-Pugh Klassi C), jew aminotrasferases epatiċi elevati klinikament sinifikanti iktar minn 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal ($> 3 \times \text{ULN}$) (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx għalfejn tagħmel aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa moderat (Child-Pugh Klassi A jew B) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Yuvanci fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena ma ġewx studjati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pilloli miksija b'rita ma jistgħux jinkisru u għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma, mal-ikel jew mingħajru. L-impatt tat-tkissir jew tat-tfarrik ma ġiex investigat.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza attiva, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Infart mijokardiku akut fl-aħħar 90 jum.
- Tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Nisa li jista' jkollhom tfal li mhux jużaw kontraċezzjoni li tista' tafda fuqha (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).

- Pazjenti b'indeboliment epatiku sever, b'cirrozi jew mingħajrha (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
- Il-valuri fil-linja bażi ta' aminotrasferases epatiċi (aspartate aminotransferases (AST) u/jew alanine aminotransferases (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).
- Pressjoni baxxa severa ($<90/50$ mm Hg).
- Għoti fl-istess ħin ma' nitrati jew stimulant ta' guanylate cyclase (bħal riociguat, ara sezzjoni 4.5).
- Pazjenti bi storja medika ta' newropatija ottika iskemika ta' quddiem mhux arteritika (NAION, non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Funzjoni tal-fwied

Elevazzjonijiet tal-aminotrasferases tal-fwied (AST uALT) kienu assoċjati ma' PAH u ma' antagonisti tar-riċettur ta' endothelin (ERAs, endothelin receptor antagonists) (ara sezzjoni 4.8). Yuvanci huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, b'cirrozi jew mingħajrha (Child-Pugh Klassi C), jew aminotrasferases epatiċi elevati iktar minn 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal ($> 3 \times \text{ULN}$). Qabel il-bidu ta' Yuvanci għandhom jinkisbu testijiet tal-eżimi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' ħsara epatika u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ ta' kull xahar ta' ALT u AST. Jekk isehħu elevazzjonijiet fl-aminotrasferase klinikament rilevanti, li ma jistgħux jiġu spjegati, u li huma sostnuti, jew jekk l-elevazzjonijiet ikunu akkumpanjati b'żieda fil-bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$, jew b'sintomi kliniċi ta' ħsara fil-fwied (eż, suffeġra), it-trattament b'Yuvanci għandu jitwaqqaf.

Il-bidu mill-ġdid ta' Yuvanci jista' jiġi kkunsidrat wara li l-livelli tal-eżimi epatiċi jmorru lura għal-firxa normali f'pazjenti li ma esperjenzawx sintomi kliniċi ta' ħsara fil-fwied. Il-parir ta' epatologista huwa rakkomandat.

L-użu f'nisa li jista' jkollhom tfal

It-trattament b'Yuvanci għandu jinbeda biss f'nisa li jista' jkollhom tfal meta tkun ivverifikata l-assenza ta' tqala, ikun ipprovdut parir xieraq dwar il-kontraċezzjoni, u tkun ipprattikata kontraċezzjoni li tista' tafda fuqha (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6). In-nisa m'għandhomx jinqabdu tqal għal xahar wara t-twaqqif ta' Yuvanci. Huma rakkomandati testijiet tat-tqala ta' kull xahar waqt it-trattament b'Yuvanci biex jippermettu l-identifikazzjoni kmieni ta' tqala.

Konċentrazzjoni tal-emoglobina

Tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina ġie assoċjat ma' antagonisti tar-riċettur ta' endothelin (ERAs, endothelin receptor antagonists) li jinkludi macitentan (ara sezzjoni 4.8). Fi studji bi placebo bħala kontroll, tnaqqis relatat ma' macitentan fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina ma kinix progressivi, stabilizzaw wara l-ewwel 4-12-il ġimgħa ta' trattament u baqgħu stabbli waqt trattament kroniku. Każijiet ta' anemija li jehtieġu trasfużjoni ta' ċellui tad-demm ġew irrappurtati ma' macitentan u ERAs ohra. Il-bidu ta' Yuvanci mhux rakkomandat f'pazjenti b'anemija severa. Huwa rakkomandat li l-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina jiġu mkejla qabel il-bidu tat-trattament b'Yuvanci, u t-testijiet jiġu ripetuti waqt it-trattament kif indikat klinikament.

Marda pulmonari venokklussiva

Każijiet ta' edima pulmonari ġew irrappurtati bil-vasodilaturi (prinċipalment prostacyclins) meta jkun użat f'pazjenti b'marda pulmonari venokklussiva. Konsegwentement, jekk isehħu sinjali ta' edima pulmonari meta Yuvanci jingħata f'pazjenti b'PAH, il-possibbiltà ta' marda pulmonari venokklussiva għandha tiġi kkunsidrata. Peress li m'hemmx data klinika dwar l-għoti ta' Yuvanci lil pazjenti b'marda venokklussiva, l-għoti ta' Yuvanci lil dawn il-pazjenti mhux rakkomandat.

Vista

Difetti tal-vista, li jinkludu korjoretinopatija seruża ċentrali (CSCR, Central Serous Chorioretinopathy), u każijiet ta' NAION ġew irrappurtati b'konnessjoni mat-teħid ta' tadalafile u inibituri ta' PDE5 oħra. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' CSCR ġew riżolti b'mod spontanju wara li twaqqaf tadalafile. Rigward NAION, analizijiet ta' *data* osservazzjonali jissuggerixxu rikju miżjud ta' NAION akuta f'irġiel b'disfunzjoni erettili wara esponiment għal tadalafile jew inibituri ta' PDE5 oħra. Il-pazjenti kollha li jkunu qed jieħdu Yuvanci għandhom jiġu avżati li f'każ ta' difett tal-vista li jseħh f'daqqa, indeboliment tal-akutezza tal-vista u/jew tagħwiġ tal-vista, għandhom iwaqqfu Yuvanci u jikkonsultaw ma' tabib immedjatament (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'disturbi tar-retina diġenerattivi ereditarji magħrufa, li jinkludu retinitis pigmentosa, ma kinux inkluzi f'dawn l-istudji kliniċi, u l-użu f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat.

Tnaqqis tas-smiġ jew telf tas-smiġ f'daqqa

Każijiet ta' telf tas-smiġ f'daqqa ġew irrappurtati wara l-użu ta' tadalafile. Għalkemm fatturi oħra ta' riskju kienu preżenti f'xi każijiet (bħal età, dijabete, pressjoni għolja, storja medika ta' telf tas-smiġ minn qabel u disturbi tat-tessut konjittiv assoċjati) il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu attenzjoni medika minnufih fl-avveniment ta' tnaqqis f'daqqa jew telf tas-smiġ.

Prijapiżmu u deformazzjoni anatomika tal-pene

Prijapiżmu ġie rrappurtat f'irġiel ittrattati b'inibituri ta' PDE5. Pazjenti li jesperjenzaw erezzjonijiet li jdumu 4 sigħat jew aktar għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu assistenza medika immedjata. Jekk il-prijapiżmu ma jkunx ittrattat immedjatament, dan jista' jirriżulta fi ħsara fit-tessut tal-pene u telf tal-potenza. Yuvanci għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'deformazzjoni anatomika tal-pene (bħal angulazzjoni, fibrozi kavernożali jew marda ta' Peyronie), jew f'pazjenti li jkollhom kondizzjonijiet li jista' jagħmilhom predisposti għal prijapiżmu (bħal anemija taċ-ċellula sickle, majeloma multipla jew lewkimja).

Indeboliment renali

M'hemm l-ebda esperjenza bl-użu ta' Yuvanci f'pazjenti li jkunu għaddejjin minn dijalizi, għalhekk Yuvanci mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni. L-użu ta' Yuvanci f'pazjenti b'indeboliment renali sever mhux rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Pazjenti b'indeboliment renali jista' jkollhom riskju ogħla li jesperjenzaw pressjoni baxxa u anemija waqt it-trattament b'macitentan. Għalhekk, għandu jiġi kkunsidrat il-monitoraġġ tal-pressjoni tad-demm u l-emoglobina waqt l-użu b'Yuvanci.

Interazzjonijiet

L-użu ta' Yuvanci għandu jiġi evitat f'pazjenti li jkunu qed jieħdu indutturi ta' CYP3A4 potenti b'mod kroniku u mhux rakkomandat f'pazjenti li jkunu qed jieħdu indutturi ta' CYP3A4 potenti. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta Yuvanci jingħata fl-istess hin kemm ma' inibitur moderat ta' CYP3A4 u inibitur ta' CYP2C9 (ara sezzjoni 4.5).

Kundizzjonijiet kardjovaskulari

L-użu ta' Yuvancimhux rakkomandat f'pazjenti bi kwalunkwe kundizzjoni vaskulari milli ġejja peress li m'hemmx *data* klinika.

- marda tal-aorta u tal-valv mitrali klinikament sinifikanti
- konstrizzjoni perikardijaka
- kardjomijopatija restrittiva jew kongestiva
- disfunzjoni tal-ventrikulu tax-xellug sinifikanti
- aritmija ta' periklu għall-ħajja
- marda tal-arterja koronarja sintomatika
- pressjoni għolja mhux ikkontrollata.

Tadalafil għandu propjetajiet vasodilatorji sistemiċi li jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis temporanju tal-pressjoni tad-demem. It-tobba għandhom iqisu bir-reqqa jekk il-pazjenti tagħhom b'ċertu kondizzjonijiet sottostanti, bħal ostruzzjoni severa tal-fluss 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug, tnaqqis tal-fluwidu, pressjoni baxxa awtonomika jew pazjenti bi pressjoni baxxa meta jkunu qed jistrieħu, jistgħu jkunu affettwati b'mod avvers b'dawn l-effetti vasodilatorji.

F'pazjenti li qed jieħdu imblukkaturi tal- α_1 , l-għoti fl-istess hin ta' tadalafil jista' jwassal għal pressjoni baxxa sintomatika f'xi pazjenti. Għalekk, il-kombinazzjoni ta' Yuvanci u doxazosin mhux rakkomandat.

Fil-porzjoni double-blind tal-istudju A DUE, avvenimenti ta' falliment kardijaku ($n=4$) ġew irrappurtati fi żmien xahar tal-bidu tat-trattament b'Yuvanci f'pazjenti b'aktar minn 65 sena li qabel ma kinux ittrattati bi prodotti mediċinali speċifiċi għal PAH. Żewġ każijiet minn erbgħa ġew riżoluti waqt li kienu fuq it-trattament, filwaqt li t-tnejn l-oħra twaqqfu minhabba avvenimenti avversi oħra [dijanjożi stabbilita għida ta' Marda Veni-Okklussiva Pulmonari (eskluzjonatorja skont il-protokoll tal-istudju) u anemija].

Eċċipjenti b'effett magħruf

Yuvanci fih lactose monohydrate. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza tal-galactose, defiċjenza tal-lactase totali jew malassorbiment ta' glucose u galactose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq Yuvanci

Indutturi ta' CYP3A4 qawwija

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 li jinkludu rifampicin, St. John's wort, carbamazepine, u phenytoin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Yuvanci. L-użu fl-istess hin ta' Yuvanci għandu jiġi evitat.

Rifampicin (600 mg kuljum) naqqas l-esponiment fl-istat fiss ta' macitentan b'79% iżda ma affettwax l-esponiment għall-metabolit attiv apocitentan.

Rifampicin (600 mg kuljum), naqqas l-AUC ta' tadalafil b'88% u C_{max} b'46%, meta mqabbel mal-valuri tal-AUC u $s-C_{max}$ ta' tadalafil waħdu (10 mg).

Inibituri ta' CYP3A4 qawwija

Il-kombinazzjoni ta' Yuvanci ma' inibituri ta' CYP3A4 qawwija bħal itraconazole, ketoconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, ritonavir u saquinavir mhux rakkomandat.

Ketoconazole (400 mg darba kuljum) żied l-esponiment għal macitentan bejn wieħed u ieħor darbtejn. L-esponiment għall-metabolit attiv ta' macitentan tnaqqas b'26%.

Ketoconazole (200 mg kuljum) żied l-esponiment ta' doża waħda (AUC) ta' tadalafil (10 mg) darbtejn u $s-C_{max}$ bi 15%, meta mqabbel mal-valuri tal-AUC u C_{max} għal tadalafil waħdu.

Ketoconazole (400 mg kuljum) żied l-esponiment ta' doża waħda (AUC) ta' tadalafil (20 mg) erba' darbiet u $s-C_{max}$ bi 22%.

Ritonavir (200 mg darbtejn kuljum), li huwa inibitur ta' CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6, żied l-esponiment ta' doża waħda (AUC) ta' tadalafil (20 mg) darbtejn b'ebda bidla fis- C_{max} .

Ritonavir (500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum) żied l-esponiment ta' doża waħda (AUC) ta' tadafafil (20 mg) bi 32% u naqqas is- C_{max} bi 30%.

Inibituri doppji moderati ta' CYP3A4 u ta' CYP2C9

Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta Yuvanci jingħata flimkien ma' inibituri moderati doppji ta' CYP3A4 u CYP2C9 (eż, fluconazole u amiodarone).

Fluconazole 400 mg kuljum, inibitur moderat doppju ta' CYP3A4 u CYP2C9, jista' jżid l-esponiment għal macitentan bejn wieħed u ieħor 3.8 drabi, fuq bażi ta' muddelli farmakokinetiċi bbażati fuq il-fiżjoloġija (PBPK, physiologically-based pharmacokinetic). Madanakollu, ma kien hemm l-ebda bidla fl-esponiment għall-metabolit attiv ta' macitentan klinikament rilevanti. In-nuqqas ta' ċertezzi ta' muddelli bħal dawn għandu jiġi kkunsidrat.

L-ghoti fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 moderati u inibituri ta' CYP2C9 moderati

Inibitur ta' CYP3A4 moderat (eż, ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, verapamil) u inibitur ta' CYP2C9 moderat (eż, miconazole u piperine) għandhom jingħataw b'kawtela jekk jingħataw fl-istess hin ma' Yuvanci.

L-ghoti fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 moderati

Cyclosporine A (100 mg darbtejn kuljum) inibitur kombinat ta' CYP3A4 u OATP, ma' wassalx għal alterazzjoni fl-esponiment fl-istat fiss għal macitentan u l-metabolit attiv tiegħu għal punt klinikament rilevanti fi studji *in vivo*.

Effetti ta' Yuvanci fuq prodotti mediċinali oħra

Pillola kontraċettiva orali

Fi studji *in vivo*, macitentan 10 mg darba kuljum ma affettwax il-farmakokinetika ta' kontraċettiv orali (norethisterone 1 mg u ethinyl estradiol 35 µg). Fi stat fiss, tadafafil (40 mg darba kuljum) żied l-esponiment għal ethinylestradiol (AUC) b'26% u s- C_{max} b'70% meta mqabbel ma' kontraċettiv orali mogħti ma' placebo. Ma kien hemm l-ebda effett statistikament sinifikanti ta' tadafafil fuq levonorgestrel u dan jissuggerixxi li l-effett fuq ethinylestradiol huwa minhabba l-inibizzjoni tas-sulfazzjoni tal-intestin b'tadafafil. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhix ċerta, madanakollu, kontraċezzjoni li tista' tafda fuqha hija mandatorja għall-utenti ta' Yuvanci (ara sezzjoni 4.6).

Terbutaline

Żieda simili fl-AUC u C_{max} osservata b'ethinylestradiol tista' tkun mistennija b'ghoti orali ta' terbutaline, probabbilment minhabba l-inibizzjoni tas-sulfazzjoni tal-intestin b'tadafafil. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhix ċerta.

Sottostrati ta' CYP1A2 (eż, theophylline)

Meta tadafafil 10 mg ingħata ma' theophylline (inibitur mhux selettiv ta' phosphodiesterase) ma kienx hemm interazzjoni farmakokinetika. L-uniku effett farmakodinamiku kienet żieda żgħira (3.5 taħbit kull minuta) fir-rata tal-qalb.

Sottostrati ta' CYP2C9 (eż, R-warfarin)

Macitentan mogħti bħala dozi multipli ta' 10 mg darba kuljum ma kellu l-ebda effett fuq l-esponiment għal S-warfarin (sottostrat ta' CYP2C9) jew R-warfarin (sottostrat ta' CYP3A4) wara doża waħda ta' 25 mg warfarin. L-effett farmakodinamiku ta' warfarin fuq il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR, International Normalised Ratio) ma kienx affettwat minn macitentan. Il-farmakokinetika ta' macitentan u l-metabolit attiv tiegħu ma kinux affettwati minn warfarin. Tadafafil (10 u 20 mg) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment (AUC) għal S-warfarin jew R-warfarin, u lanqas ma tadafafil affettwa l-bidliet fil-hin ta' prothrombin li kien indott minn warfarin u ma saħħahx iż-żieda fil-hin ta' hrug ta' demm ikkawżat minn acetyl salicylic acid.

Sottostrati ta' P-glycoprotein substrates (eż, digoxin)

Tadalafil (40 mg darba kuljum) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' digoxin (sottostrat ta' P-gp).

Mediċini tas-sottostrat tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein):

Fi studji *in vivo*, macitentan 10 mg darba kuljum ma affettwax il-farmakokinetika ta' mediċina tas-sottostrat BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Nitrati

Fi studji kliniċi, (5, 10 u 20 mg) intwera li jżid l-effetti ta' pressjoni baxxa tan-nitrati. Din l-interazzjoni damet għal iktar minn 24 siegħa u ma setghetx tiġi osservata meta għaddew 48 siegħa wara l-aħħar doża ta' tadalafil. Għalhekk, l-għoti ta' Yuvanci lil pazjenti li jkunu qed jużaw kwalunkwe forma ta' nitrat organiku, bħal nitroglycerin, isosorbide u amyl nitrate, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Riociguat

Fi studji kliniċi, riociguat intwera li jżid l-effetti ta' pressjoni baxxa tal-inibituri PDE5. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett kliniku favorevoli tal-kombinazzjoni fil-popolazzjoni tal-istudju. L-użu fl-istess hin ta' riociguat ma' inibituri ta' PDE5, inkluż tadalafil, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Mediċini kontra l-pressjoni għolja (inkluż imblokkaturi tal-kanal tal-kalcju)

L-għoti flimkien ta' doxazosin (4 u 8 mg kuljum) u tadalafil (5 mg doża ta' kuljum u 20 mg bħala doża waħda) jżid l-effett li jnaqqas il-pressjoni tad-demm ta' dan l-imblokkatur alpha b'mod sinifikanti. Dan l-effett idum tal-inqas tnax-il siegħa u jista' jkun sintomatiku, inkluż sinkope. Għalhekk, din il-kombinazzjoni mhux rakkomandata.

Fi studji ta' interazzjoni li twettqu f'numru limitat ta' voluntiera f'saħħithom, dawn l-effetti ma kinux irrappurtati b'alfuzosin jew tamsulosin.

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu fl-istess hin prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja, tadalafil 20 mg jista' jinduċi tnaqqis fil-pressjoni tad-demm, li (bl-eċċezzjoni ta' doxazosin – ara hawn fuq) hija, b'mod ġenerali, minuri u mhux probabbli li tkun klinikament rilevanti.

Alkohol

Il-konċentrazzjonijiet tal-alkoħol ma kinux affettwati bl-għoti fl-istess hin ma' tadalafil (10 mg jew 20 mg). Barra minn hekk, ma ġew osservati l-ebda bidliet fil-konċentrazzjonijiet ta' tadalafil wara għoti fl-istess hin ma' alkoħol.

Tadalafil (20 mg) ma ziedx it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demm medju pproduċut bl-alkoħol (0.7 g/kg jew bejn wiehded u ieħor 180 ml ta' 40% alkoħol [vodka] f'raġel ta' 80 kg), iżda f'xi individwi ġew osservati sturdament skont il-postura u pressjoni baxxa ortostatika. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati b'dawn l-effetti sekondarji potenzjali. L-effett tal-alkoħol fuq il-funzjoni konjittiva ma kienx miżjud b'tadalafil (10 mg).

Prostacyclin u l-analogi tiegħu bħal epoprostenol jew ilprost

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Yuvanci mogħti fl-istess hin ma' prostacyclin jew l-analogi tiegħu ma ġewx studjati fi studji kliniċi kkontrollati. Għalhekk, hija rakkomandata kawtela f'każ ta' għoti fl-istess hin.

Trattamenti għal disfunzjoni erettili

L-effikaċja u s-sigurtà ta' kombinazzjonijiet ta' tadalafil ma' inibituri ta' PDE5 ohra jew trattamenti ohra għal disfunzjoni erettili ma' ġewx studjati. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex ma' jiddux Yuvanci ma' dawn il-prodotti mediċinali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom tfal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

It-trattament b'Yuvanci għandu jinbeda biss f'nisa li jista' jkollhom tfal meta l-assenza ta' tqala tkun verifikata, ikun ipprovdut parir xieraq dwar il-kontraċezzjoni, u tkun prattikata kontraċezzjoni li tista' tafda fuqha (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). In-nisa m'għandhomx jinqabdu tqal għal xahar wara t-twaqqif ta' Yuvanci. Huma rakkomandati li jsiru testijiet tat-tqala ta' kull xahar waqt it-trattament b'Yuvanci biex jippermettu l-iskoperta kmieni ta' tqala.

Yuvanci huwa kontraindikat f'nisa li jista' jkollhom tfal li mhux qed jużaw kontraċezzjoni li tista' tafda fuqha (ara sezzjoni 4.3).

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' Yuvanci f'nisa tqal.

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' macitentan f'nisa tqal. Studji b'macitentan fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin għadu mhux magħruf.

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' tadalafil f'nisa tqal.

Yuvanci huwa kontraindikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk is-sustanzi attivi ta' Yuvanci jiġux eliminati fil-halib tal-bniedem. *Data* farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet li hemm eliminazzjoni ta' macitentan fil-halib. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li qed tiġi mreddgħa.

Yuvanci huwa kontraindikat waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità fl-irġiel

L-iżvilupp ta' atrofiya tubulari testikulari f'annimali rġiel kien osservat wara t-trattament b'macitentan (ara sezzjoni 5.3). Tnaqqis fl-għadd tal-isperma ġie osservat f'pazjenti li kienu qed jieħdu ERAs. Macitentan, bħal ERAs ohra, jista' jkollu impatt avvers fuq l-ispermatogenezi fl-irġiel.

Żewġ studji kliniċi b'tadalafil ma' jissuggerixxu l-ebda indeboliment tal-fertilità fl-bnedmin, għalkemm tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-isperma intwera f'xi rġiel.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Yuvanci għandu influwenza minima fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, effetti mhux mixtieqa jistgħu jseħħu (eż. uġiġh ta' ras u pressjoni baxxa) li jistgħu jinfluwenzaw l-abilità biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom ikunu konxji dwar kif jirreaġixxu għal Yuvanci, qabel isuq jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar komuni (li jseħhu fil-pazjenti ttrattati b'Yuvanci) mid-*data* tal-istudju kkombinati double-blind / open-label A DUE kienu tnaqqis fl-anemija/emoglobina (24.9%), edima/ritenzjoni tal-fluwidu (18.4%), u wġiġh ta' ras (15.1%). Ibbażat fuq it-termini ta' reazzjonijiet avversi identifikati għal Yuvanci, macitentan u tadalafile, l-iktar avvenimenti avversi serji li feġġew waqt it-trattament fil-perjodu kombinat double-blind u open-label kienu bronkite, irrappurtata f'3 pazjenti (1.6%), anemija u palpitazzjonijiet, kull waħda irrappurtata f'2 pazjenti (1.1%), migranja, pressjoni baxxa, ħruġ ta' demm intermenstruwal, edema/ritenzjoni tal-fluwidu u influwenza, kull wieħed irrappurtat f'pazjent 1 (0.5%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-profil ta' sigurtà ppreżentat hawn taht huwa bbażat fuq *data* għal Yuvanci u l-profil ta' sigurtà magħruf tal-komponenti individwali macitentan u tadalafile.

Id-*data* dwar is-sigurtà għal Yuvanci kienet miġbura minn studju kliniku (A DUE) ta' Fażi 3, ikkontrollat b'mod attiv, double-blind u estensjoni open-label f'pazjenti bil-PAH. In-numru totali ta' pazjenti li rcevev Yuvanci kien 185 pazjent b'esponiment medjan għal Yuvanci ta' 105.1 ġimgħat.

Reazzjonijiet avversi magħrufa għal macitentan u tadalafile li ma kinux osservati fl-istudju A DUE, huma inklużi f'tabell 1 fuq bażi tal-informazzjoni ta' preskrizzjoni għall-komponenti individwali macitentan u tadalafile.

Ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-sistema MedDRA skont il-klassi tal-organi u l-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); u mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli). Ġewwa kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f-ordni ta' serjetà minn daww l-iktar serji għall-daww l-inqas serji.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'PAH trattati b'Yuvanci, macitentan u/jew tadalafile

Klassi tas-sistema tal-organi	Reazzjoni(jiet) avversa(i)	Frekwenza ^a
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Bronkite ^b	Komuni ħafna
	Influwenza	Komuni
	Infezzjoni tal-passaġġ urinarju	Komuni
	Infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq	Komuni
	Faringite ^b	Komuni
Disturbi għad-demm u tas-sistema limfatika	Anemija/Tnaqqis fl-emoglobina ^c	Komuni ħafna
	Lewkopenija	Komuni
	Tromboċitopenija	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva ^a (inkluż ħakk ^d)	Komuni
	Angjoedema ^a	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Komuni ħafna
	Sinkope	Komuni
	Emigranja ^a	Komuni
	Aċċessjoni ^e	Mhux komuni
	Amnesija temporanja ^e	Mhux komuni
	Puplesija ^e (tinkludi avvenimenti emorraġiċi)	Mhux magħruf ^f

Disturbi tal-ghajnejn	Vista mċajpra	Komuni
	Newropatija ottika iskemika ta' quddiem mhux arteritika (NAION, Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy) ^e	Mhux magħruf ^f
	Okkluzjoni vaskulari retinali ^e	Mhux magħruf ^f
	Difett tal-kamp viżiv ^e	Mhux magħruf ^f
	Korjoretinopatija seruża ċentrali ^e	Mhux magħruf ^f
Disturbi tal-widna u tal-labirint	Żarżir fil-widnejn ^e	Mhux komuni
	Telf ta' smiġh f'daqqa ^e	Mhux magħruf ^f
Disturbi kardijaċi	Palpitazzjonijiet	Komuni
	Takikardija ^a	Komuni
	Mewt kardijaku f'daqqa ^e	Mhux komuni
	Infart mijokardiku ^e	Mhux magħruf ^f
	Angina pectoris mhux stabbli ^e	Mhux magħruf ^f
	Arritmija ventrikulari ^e	Mhux magħruf ^f
Disturbi vaskulari	Ħmura fil-ġilda ^{a,g}	Komuni ħafna
	Pressjoni baxxa	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Nażofaringite ^a (li tinkludi kongestjoni nażali, kongestjoni tas-sinus u rinite)	Komuni ħafna
	Epistassi	Komuni
Disturbi gastrointestinali	Nawsja ^a	Komuni ħafna
	Dispepsja ^a	Komuni ħafna
	Skumdità addominali ^a	Komuni ħafna
	Uġiġħ addominali ^a	Komuni ħafna
	Rimettar	Komuni
	Marda ta' rifluss gastroesofagali	Komuni
Disturbi epatobiljari	Żieda fit-transaminases	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx	Komuni
	Urtikarja ^e	Mhux komuni
	Iperidroži ^e	Mhux komuni
	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^e	Mhux magħruf ^f
	Dermatite esfoljattiva ^e	Mhux magħruf ^f
Disturbi muskuloskeletalni u tat-tessuti konjittivi	Mijaġġa ^a	Komuni ħafna
	Uġiġħ ta' dahar ^a	Komuni ħafna
	Uġiġħ fl-estremità ^a	Komuni ħafna
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Ematurja ^e	Mhux komuni

Disturbi tas-sistema riproduttiva u tas-sider	Żieda fil-ħruġ ta' demm mill-utru ^h	Komuni
	Prijapiżmu ^e	Mhux komuni
	Emorraġġja mill-pene ^e	Mhux komuni
	Ematospermja ^e	Mhux komuni
	Erezzjonijiet imtawla ^e	Mhux magħruf ^f
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Edima ⁱ	Komuni ħafna
	Retenzjoni tal-fluwidu ⁱ	Komuni ħafna
	Nefha fil-wieċ	Komuni
	Ugħigh tas-sider	Komuni

- ^a Meta l-istess reazzjoni avversa tiġi osservata f'iktar minn prodott mediċinali wiehed (i.e., macitentan, tadalafil, u Yuvanci), tiġi ppreżentata l-kategorija li tirrappreżenta l-ogħla frekwenza.
- ^b Mhux osservat b'Yuvanci f'data tal-istudju double-blind, iżda rrapportat b'monoterapija b'macitentan.
- ^c Tinkludi anemija, anemija ta' defiċjenza tal-hadid, anemija ta' marda kronika, tnaqqis fl-emoglobina, anemija normokromika, panċitopenija, anemija ta' telf ta' demm, u majelofibrozi.
- ^d Il-ħakk kien osservat b'macitentan bi frekwenza mhux komuni.
- ^e Mhux osservat b'Yuvanci f'data tal-istudju double-blind, iżda rrapportat b'monoterapija b'tadalafil.
- ^f Avvenimenti mhux irrappurtati fi studji ta' reġistrazzjoni u ma jistgħux jiġu stmati mid-data disponibbli. Ir-reazzjonijiet avversi ġew inkluzi fit-tabella bħala riżultat ta' data tal-istudju ta' wara t-tqegħid fis-suq jew klinika mill-użu ta' tadalafil fit-trattament ta' disfunzjoni erettili.
- ^g Tinkludi ħmura tal-ġilda u ħmura tal-ġilda bis-sħana.
- ^h Tinkludi ħruġ ta' demm menstrwali tqil, ħruġ ta' demm intermenstrwali, polimenorraġġja, u emorraġġja vaġinali. Il-frekwenza hija bbażata fuq l-esponiment fin-nisa.
- ⁱ Tinkludi edima periferali, nefha periferali, edima ġeneralizzata, nefha, edima fil-mudullun, retenzjoni tal-fluwidu, nefha tal-ġogi, edima, ipervolemija, u effużjoni perikardijaka.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pressjoni baxxa

Pressjoni baxxa kienet assoċjata mal-użu ta' ERAs li jinkludu macitentan. Fil-perjodu double-blind tal-istudju A DUE b'Yuvanci f'pazjenti bil-PAH, l-inċidenza ta' pressjoni baxxa kienet 7.5% fil-fergħa ta' Yuvanci; ma kienx hemm avvenimenti ta' pressjoni baxxa rrapportati fil-fergħat ta' monoterapija ta' macitentan u tadalafil. L-inċidenza ta' pressjoni baxxa għal Yuvanci fl-istudju kkombinat double-blind / open-label kienet ta' 6.5%.

F'SERAPHIN, studju double-blind fit-tul ta' macitentan f'pazjenti b'PAH, pressjoni baxxa kienet irrappurtata għal 7.0% u 4.4% tal-pazjenti fil-fergħat ta' monoterapija b'10mg ta' macitentan u placebo, rispettivament.

Edima/retenzjoni tal-fluwidu

Edima/retenzjoni tal fluwidu kien assoċjat mal-użu ta ERAs li jinkludu macitentan. Fil-perjodu double-blind tal-istudju A DUE b'Yuvanci f'pazjenti bil-PAH, l-inċidenza ta' Edima/retenzjoni tal-fluwidu kienet ta' 20.6%, 14.3% u 15.9% fil-fergħat ta' Yuvanci, macitentan u tadalafil, rispettivament. L-inċidenza ta' edima/retenzjoni tal-fluwidu għal Yuvanci fil-fażi kkombinata double-blind / open-label kienet ta' 18.4%.

F'SERAPHIN, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi ta' edima fil-fergħat ta' trattament ta' monoterapija b'10 mg ta' macitentan u tal-placebo kienet ta' 21.9% u 20.5%, rispettivament.

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Aminotransferases tal-fwied

Fil-perjodu double-blind tal-istudju A DUE b'Yuvanci f'pazjenti bil-PAH, l-inċidenza ta' aminotransferase elevati $\geq 3 \times \text{ULN}$ kienet ta' 1.0% u 4.5% fil-fergħat ta' Yuvanci u tadalafil,

rispettivamente. Ma kienx hemm aminotransferase elevati $\geq 3 \times \text{ULN}$ rrappurtata fil-fergħa ta' macitentan. L-inċidenza ta' aminotransferases elevati $\geq 3 \times \text{ULN}$ kienet ta' 3.4% u l-inċidenza ta' aminotransferases elevati $\geq 8 \times \text{ULN}$ għal Yuvanci kienet ta' 1.1% fil-fażi kkombinata double-blind / open-label.

F'SERAPHIN, l-inċidenza ta' elevazzjonijiet ta' aminotransferase (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ kienet 3.4% fuq monoterapija b'10mg ta' macitentan u 4.5% fuq placebo. Elevazzjonijiet $> 5 \times \text{ULN}$ seħħu f'2.5% tal-pazjenti fuq monoterapija b'10mg ta' macitentan kontra 2% tal-pazjenti fuq placebo.

Tnaqqis fl-emoglobina u anemija

Fil-perjodu double-blind tal-istudju A DUE b'Yuvanci f'pazjenti bil-PAH, l-inċidenza ta' anemija kienet 18.7%, 2.9%, u 2.3% fil-fergħat ta' Yuvanci, macitentan u tadalafil, rispettivamente. It-tnaqqis medju mil-linja bażi fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina f'gimgha 16 kienet akbar fid-daqs għal Yuvanci meta mqabbla ma' macitentan u tadalafil: 0.87 mmol/L (1.39 g/dL), 0.42 mmol/L (0.68 g/dL) u 0.05 mmol/L (0.08 g/dL) fil-fergħat ta' Yuvanci, macitentan u tadalafil, rispettivamente. Fil-fażi kkombinata double-blind / open-label tal-istudju, it-trattament b'Yuvanci kien assoċjat ma' tnaqqis fil-konċentrazzjoni medja tal-emoglobina ta' 0.49 mmol/L (0.79 g/dL) mil-linja bażi għal gimgha 120 (80 pazjenti).

F'SERAPHIN, monoterapija b'10 mg macitentan kienet assoċjata ma' tnaqqis medju fl-emoglobina ta' 0.69 mmol/L (1 g/dL) kontra l-placebo.

Ċelluli bojod tad-demm

Fil-perjodu double-blind tal-istudju A DUE b'Yuvanci f'pazjenti bil-PAH, it-tnaqqis medju mil-linja bażi fil-lewkoċiti f'gimgha 16 kien akbar għal Yuvanci meta mqabbel ma' macitentan u tadalafil: $1.4 \times 10^9/\text{L}$ fil-fergħat ta' Yuvanci u $0.5 \times 10^9/\text{L}$ ta' macitentan u tadalafil. Fil-fażi kkombinata double-blind / open-label tal-istudju, it-trattament b'Yuvanci kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd medju tal-lewkoċiti ta' $1.7 \times 10^9/\text{L}$ mil-linja bażi għal gimgha 120 (80 pazjenti).

F'SERAPHIN, monoterapija b'10 mg macitentan kienet assoċjata ma' tnaqqis medju fl-għadd ta' lewkoċiti mil-linja bażi ta' $0.7 \times 10^9/\text{L}$ kontra l-ebda bidla fil-pazjenti ttrattati bil-placebo.

Plejlits

Fil-perjodu double-blind tal-istudju A DUE b'Yuvanci f'pazjenti bil-PAH, it-tnaqqis medju fil-linja bażi fil-plejlits f'gimgha 16 kien ta' $16.2 \times 10^9/\text{L}$ meta mqabbel ma' $19.3 \times 10^9/\text{L}$ u $5.6 \times 10^9/\text{L}$ fil-fergħat ta' macitentan u tadalafil, rispettivamente. Fil-fażi kkombinata double-blind / open-label tal-istudju, it-trattament b'Yuvanci kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd medju tal-plejlits ta' $23.3 \times 10^9/\text{L}$ mil-linja bażi għal gimgha 120 (78 pazjenti).

F'SERAPHIN, monoterapija b'10 mg macitentan kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-għadd medju ta' plejlits mil-linja bażi ta' $17 \times 10^9/\text{L}$, kontra tnaqqis medju ta' $11 \times 10^9/\text{L}$ fil-pazjenti ttrattati bil-placebo, rispettivamente.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Macitentan gie mogħti bħala doża wahda sa 600 mg lil individwi f'saħħithom. Reazzjonijiet avversi ta' wġiħ ta' ras, nawsja, u rimettar kienu osservati. Tadalafil gie mogħti bħala doża wahda sa 500 mg lil individwi f'saħħithom. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawk osservati b'doži iżgħar. Fuq bażi ta' data b'komponent individwali, id-dijalizi mhux probabbli li tkun effettiva. Fl-avveniment ta' doża eċċessiva, iridu jittiehdu miżuri ta' support standard, kif ikun hemm bżonn.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIČI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mediċini kontra l-pressjoni għolja , mediċini kontra l-pressjoni għolja għal pressjoni għolja arterjali pulmonari Kodiċi ATC: C02KX54

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Yuvanci hija terapija kkombinata b'pillola waħda li fiha żewġ komponenti orali b mekkaniżmi ta' azzjoni differenti biex itejbu l-pressjoni għolja arterjali pulmonari: macitentan, antagonist tar-riċettur tal-endothelin (ERA, endothelin receptor antagonist), u tadalafil, inibitur ta' phosphodiesterase 5 inhibitor (PDE5i, phosphodiesterase 5 inhibitor).

Macitentan huwa antagonista tar-riċettur ta' endothelin (ET) potenti u attiv oralment, attiv fuq iż-żewġ riċetturi ET_A u ET_B u bejn wieħed u ieħor 100 darba iktar selettiv għal ET_A meta mqabbel ma' ET_B *in vitro*. Macitentan juri affinità għolja u okkupanza sostnuta tar-riċetturi ET fiċ-ċelluli tal-muskolu lixx arterjali pulmonari tal-bniedem. ET-1 u r-riċetturi (ET_A u ET_B) jimmedjaw varjetà ta' effetti bħal vażokonstrizzjoni, fibrozi, proliferazzjoni, ipertrofija u infjammazzjoni. F'kondizzjonijiet ta' mard bħal PAH, is-sistema ET lokali hija regolata 'l fuq u hija involuta f'ipertrofija vaskulari u ħsara fl-organu.

Tadalafil huwa inibitur potenti u selettiv ta' PDE5, l-enzim responsabbli għad-degradazzjoni ta' cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Il-pressjoni għolja arterjali pulmonari hija assoċjata ma' indeboliment fir-rilaxx ta' nitric oxide mill-endothelium vaskulari u tnaqqis konsegwenti tal-koncentrazzjonijiet cGMP ġewwa l-muskolu lixx vaskulari pulmonari. PDE5 huwa l-phosphodiesterase predominanti fil-vaskulatura pulmonari. L-inibizzjoni ta' PDE5 b'tadalafil iżżid il-koncentrazzjonijiet ta' cGMP u dan jirriżulta f'rilassament tal-muskolu lixx vaskulari pulmonari u vasodilazzjoni tas-sodda vaskulari pulmonari.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Yuvanci kienet murija fi studju multinazzjonali, multiċentriku, double-blind, addattiv, randomizzat, ikkontrollat b'mod attiv, bi gruppi paralleli (A DUE) fi 187 pazjent bil-PAH (WHO FC II–III). L-istudju kien iddisinjat biex jikkumpara l-effikaċja u s-sigurtà ta' Yuvanci għal kull monoterapija, macitentan jew tadalafil. Il-pazjenti b'resistenza vaskulari pulmonari (PVR, pulmonary vascular resistance) ta' mill-inqas 240 dyn×s/cm⁵ ġew randomizzati biex jirċievu Yuvanci (macitentan 10 mg u tadalafil 40 mg) (n=108), monoterapija b'10 mg macitentan (n=35) jew monoterapija b'40 mg tadalafil (n=44), darba kuljum.

Il-pazjenti li ma kinux fuq doża ta' PDE-5i terapewtika fil-linja bażi, irċievew perjodu ta' titrazzjoni ta' ġimgħa ta' macitentan 10 mg u tadalafil 20 mg.

Pazjenti li rċievew trattament waqt il-perjodu ta' trattament double-blind (n=186) kienu jew qatt ma rċievew trattament qabel (52.7%) ta' kwalunkwe monoterapija speċifika għal PAH, jew fuq ERA (17.2%), jew PDE5i (30.1%). Il-pazjenti rreġistrati kellhom PAH idjopatika (50.5%), PAH eritabbli (4.8%), PAH assoċjata ma' marda tat-tessut konjittiv (34.9%), jew PAH assoċjat ma' marda tal-qalb kongenitali (3.2%). L-età medja kienet ta' 50.2 sena (firxa 18–80), 20.4% tal-pazjenti kellhom età ta' ≥ 65 sena, 22% kienu rġiel u 61.8% kienu bojod. Fiż-żmien tar-reġistrazzjoni, 51.1% tal-pazjenti kienu WHO FC II u 48.9% kienu WHO FC III.

Il-punt finali primarju tal-istudju kien il-bidla fil-PVR espress bħala l-proporzjon ta' Ġimgħa 16 sal-linja bażi f'pazjenti bil-PAH, għat-tqabbil ta' Yuvanci kontra l-monoterapiji individwali.

Il-punt finali sekondarju ewlieni kien il-bidla fid-distanza ta' mixi f'6 minuti (6MWD, 6-minute walk distance) medja mil-linja bażi sa 16-il ġimgħa ta' terapija f'pazjenti bil-PAH, għat-tqabbil ta' Yuvanci kontra l-monoterapija individwali.

Emodinamiċi

It-trattament b'Yuvanci rriżulta f'effett statistikament sinifikanti ta' 0.71 (95% CI 0.61, 0.82, $p < 0.0001$) u dan jirrappreżenta tnaqqis ta' 29% fil-PVR meta mqabbel ma' macitentan, u ta' 0.72 (95% CI 0.64, 0.80, $p < 0.0001$) u dan jirrappreżenta tnaqqis ta' 28% fil-PVR meta mqabbel ma' tadalafil (Tabella 2). Kienet osservata effikaċja konsistenti ta' Yuvanci fil-punt finali primarju min-naħa għall-oħra tas-sottogruppi ta' età, sess, razza, u WHO FC fil-linja bażi. Barra minn hekk, effikaċja konsistenti kienet osservata f'pazjenti li jew qatt ma kienu rċewew trattament qabe, jew li qabel kienu esposti għal ERA jew PDE5i.

Tabella 2: Bidla fil-PVR mil-linja bażi għal ġimgħa 16 tat-trattament

	Qatt ma rċewew trattament qabel u trattament b'ERA minn qabel		Qatt ma rċewew trattament qabel u trattament b'PDE-5i minn qabel	
	Macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
PVR medju fil-linja bażi (95% CI)	816 (683, 949)	834 (687, 982)	802 (639, 965)	885 (749, 1 020)
Tnaqqis fil-PVR medju f'Ġimgħa 16 (dyn×s/cm5) (95% CI)	-162 (-242, -82)	-371 (-471, -270)	-181 (-251, -111)	-385 (-468, -301)
PVR medja ġeometrika (Ġimgħa 16/ Linja bażi) (95% CI)	0.77 (0.69, 0.87)	0.55 (0.50, 0.60)	0.78 (0.72, 0.84)	0.56 (0.52, 0.60)
Proporzjoni medju ġeometriċi (95% CI)		0.71 (0.61, 0.82)		0.72 (0.64, 0.80)
Valur p ta' żewġ naħat		<.0001		<.0001

PVR= resistenza vaskulari pulmonari, pulmonary vascular resistance; CI= intervalli ta' kunfidenza, confidence intervals; n=numru ta' pazjenti

Kapaċità tal-eżerċizzju

Kienet osservata żieda fin-numru f'6MWD ta' Yuvanci meta mqabbel jew ma' macitentan jew tadalafil (tabella 3).

Tabella 3: Bidla fil-6MWD medja mil-linja bażi sa ġimgħa 16 tat-trattament

	Qatt ma rċewew trattament qabel u trattament b'ERA minn qabel		Qatt ma rċewew trattament qabel u trattament b'PDE-5i minn qabel	
	Macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
Linja bażi medja (95% CI)	347 (318, 377)	354 (330, 379)	362 (341, 383)	351 (330, 372)
Bidla mil-linja bażi f'Ġimgħa 16 (m) medja (95% CI)	39 (15, 62)	53 (32, 74)	16 (3, 29)	43 (27, 60)
Differenzi medji (95% CI)		16 (-17, 49)		25 (-0.9, 52)
Valur p ta' żewġ naħat		0.38		0.06

CI= intervalli ta' kunfidenza, confidence intervals; 6MWD) distanza ta' mixi ta' 6 minuti, 6-minute walk distance; n=numru ta' pazjenti.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Yuvanci f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-PAH (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-bijodisponibbiltà ta' macitentan u tadalafil mogħtija b'hala Yuvanci kienet komparabbli għal meta macitentan 10 mg u tadalafil 40 mg kienu mogħtija fl-istess hin b'mod separat; il-bioekwivalenza kienet stabbilita wara għoti ta' doża waħda f'individwi f'saħħithom. Il-bioekwivalenza ta' Yuvanci (10 mg macitentan / 20 mg tadalafil) kienet stabbilita wkoll għall-komponenti individwali ta' 10 mg macitentan and 20 mg tadalafil.

Assorbiment

Meta l-pillola ta' Yuvanci (10 mg macitentan/40 mg tadalafil) ingħatat lil individwi f'saħħithom ma' ikla b'hafna xaham, ma kien osservat l-ebda effett tal-ikel fuq il-farmakokinetika ta' macitentan u l-AUC għal tadalafil baqa mhux mibdul, filwaqt li $s-C_{max}$ żdied b'45%. Din iż-żieda fis- C_{max} ta' tadalafil mhux ikkunsidrata klinikament sinifikanti.

Ma kinux osservati differenzi sinifikanti fil-farmakokinetika ta' macitentan 10 mg u tadalafil 20 mg wara l-għoti ta' pillola ta' Yuvanci (10 mg macitentan u 20 mg tadalafil) lil individwi f'saħħithom wara ikla għolja fix-xaham, b'hafna kaloriġi.

Macitentan

Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma massimi ta' macitentan inkisbu f'bejn wiehded u ieħor 9 sigħat wara l-għoti.

Tadalafil

Tadalafil jiġi assorbit malajr wara għoti orali u l-koncentrazzjoni fil-plażma osservata massima medja (C_{max}) tinkiseb f'hin medjan ta' bejn wiehded u ieħor sagħtejn wara d-doża. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' tadalafil wara doża orali għadha ma gietx determinata.

Distribuzzjoni

Macitentan

Macitentan u l-metabolit attiv aprocitentan tiegħu huma marbutin b'mod għoli mal-proteini fil-plażma (> 99%), primarjament ma' albumin u għal estent inqas mal-glikoproteina α_1 -acid. Macitentan u l-metabolit attiv tiegħu aprocitentan huma distribwiti tajjeb fit-tessuti kif indikat minn volum ta' distribuzzjoni apparenti (V_{ss}/F) ta' bejn wiehded u ieħor 50 L u 40 L għal macitentan u aprocitentan, rispettivament.

Tadalafil

Il-volum ta' distribuzzjoni medju huwa bejn wiehded u ieħor 77 L, u dan jindika li tadalafil huwa distribwit fit-tessuti. F'koncentrazzjonijiet terapewtiċi, 94% ta' tadalafil fil-plażma huwa marbut mal-proteini. L-irbit mal-proteini mhux affettwat b'indeboliment tal-funzjoni renali. Inqas minn 0.0005% tad-doża mogħtija dehret fis-semen ta' individiwi f'saħħithom.

Bijotrasformazzjoni

Macitentan

Macitentan għandu erba' mogħdijiet metabolici primarij. Depropylation ossidattiva tas-sulfamide jagħti metabolit farmakologikament attiv aprocitentan. Din ir-reazzjoni hija dipendenti fuq is-sistema ta' cytochrome P450 (CYP), prinċipalment CYP3A4 (bejn wieħed u ieħor 99%) b'kontribuzzjonijiet minuri ta' CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19. Il-metabolit attiv jiċċirkola fil-plażma tal-bniedem u jista' jikkontribwixxi għall-effett farmakologiku. Mogħdijiet metabolici oħra jagħtu prodotti mingħajr attività farmakologika. Għal dawn il-mogħdijiet, CYP2C9 jilgħab rwol predominanti b'kontribuzzjonijiet minuri minn CYP2C8, CYP2C19 u CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil b'mod predominanti huwa metabolizzat mill-isoforma CYP3A4. Il-metabolit maġġuri li jiċċirkola huwa il-methylcatechol glucuronide. Dan il-metabolit huwa tal-inqas 13 000 darba inqas potenti minn tadalafil għal PDE5. Konsegwentement, mhux mistenni li jkun klinikament attiv fil-konċentrazzjonijiet tal-metabolit osservati.

Eliminazzjoni

Macitentan

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' macitentan u tal-metabolit attiv tiegħu jonqsu bil-mod, b'half-life ta' eliminazzjoni apparenti ta' bejn wieħed u ieħor 16-il siegħa u 48 siegħa, rispettivament. Macitentan huwa eliminat biss wara metabolizmu estensiv. Ir-rota ta' eliminazzjoni maġġuri hija mill-urina, dan isehh għal bejn wieħed u ieħor 50% tad-doża.

Tadalafil

It-tnehhija orali medja għal tadalafil hija 3.4 l/h u l-half-life medja hija 24 siegħa f'individwi f'saħħithom.

Tadalafil huwa eliminat b'mod predominanti bħala metaboliti mhux attivi, prinċipalment fil-feċi (bejn wieħed u ieħor 61% tad-doża) u għal estent inqas fl-urina (bejn wieħed u ieħor 36% tad-doża).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Macitentan

Wara għoti ripetut, il-farmakokinetika ta' macitentan hija proporzjonali mad-doża sa u tinkludi 30 mg.

Tadalafil

Fuq medda tad-doża ta' 2.5 sa 20 mg, l-esponiment ta' tadalafil (AUC) jiżdied b'mod proporzjonali mad-doża f'individwi f'saħħithom. Bejn 20 mg u 40 mg, għet osservata żieda inqas minn proporzjonali fl-esponiment. Waqt id-doži ta' darba kuljum ta' tadalafil 20 mg u 40 mg, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss huma miksuba fi żmien 5 ijiem, u l-esponiment huwa bejn wieħed u ieħor 1.5 drabi wara dak ta' doża waħda.

Studji ta' interazzjoni farmakokinetika

Fid-doži klinici tagħhom, macitentan u tadalafil m'għandhomx effett magħruf fuq l-isoformi CYP450 jew it-trasportaturi.

Macitentan jew tadalafil bħala sottostrat tat-trasportaturi tal-medicina:

Macitentan mhuwiex sottostrat għal P-gp/MDR-1. Macitentan u l-metabolit attiv tiegħu mhuwiex sottostrati rilevanti għal OATP1B1 u OATP1B3 iżda jidhlu fil-fwied b'diffużjoni passiva. Tadalafil mhuwiex sottostrat ta' P-gp.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Il-farmakokinetika ta' Yuvanci ma gietx studjata f'pazjenti b'indeboliment renali.

L-esponiment għal macitentan u l-metabolit attiv tiegħu żdied b'1.3 u 1.6 drabi, rispettivament, f'pazjenti b'indeboliment renali sever. Din iż-żieda mhux ikkunsidrata klinikament rilevanti għall-monoterapija b'macitentan.

Fi studji ta' farmakoloġija klinika bl-użu ta' tadalafil b'doża waħda (5 sa 20 mg), l-esponiment ta' tadalafil (AUC) bejn wiehded u ieħor irdoppja f'individwi b'indeboliment tal-kliwi hafif (tnehhija ta' kreatinina 51 sa 80 ml/min) jew moderat (tnehhija ta' kreatinina 31 sa 50 ml/min) u f'individwi b'marda renali fl-aħħar stadju fuq dijalizi. Fil-pazjenti fuq emodjalizi, is- C_{max} kien 41% oghla minn dak osservat f'individwi f'saħħhom. L-emodjalizi tikkontribwixxi b'mod negligibbli għall-eliminazzjoni ta' tadalafil.

Yuvanci mhux rakkomandat f'pazjenti li jkunu għaddejjin minn dijalizi jew f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija ta' kreatinina <30 ml/min) minhabba żieda fl-esponiment għal tadalafil (AUC), nuqqas ta' esperjenza klinika u n-nuqqas ta' abilità li tinfluwenza t-tnehhija bid-djalizi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' Yuvanci ma gietx studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

L-esponiment għal macitentan naqas b'21%, 34%, u 6% u, għall-metabolit attiv b'20%, 25%, u 25% f'individwi b'indeboliment epatiku hafif, moderat jew sever, rispettivament. Dan it-tnaqqismhux ikkunsidrat klinikament rilevanti għall-monoterapija b'macitentan.

L-esponiment (AUC) ta' tadalafil f'individwi b'indeboliment epatiku hafif u moderat (Child-Pugh Klassi A u B) huwa komparabbli għall-esponiment f'individwi f'saħħhom meta doż ta' 10 mg tkun mogħtija. Hemm *data* klinika limitata dwar is-sigurtà ta' tadalafil f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika severa (Child-Pugh Klassi C). M'hemmx *data* disponibbli dwar l-ghoti ta' doża ta' darba kuljum ta' tadalafil lil pazjenti b'indeboliment epatiku.

Pazjenti b'PAH

L-esponiment għal macitentan u l-metabolit attiv tiegħu f'pazjenti bil-PAH kien bejn wiehded u ieħor 1.2 drabi u 1.3 drabi oghla milli f'individwi f'saħħhom, rispettivament.

L-esponiment għal tadalafil f'pazjenti bil-PAH kien 1.3 drabi għola milli f'individwi f'saħħhom. Dawn id-differenzi mhumiex ikkunsidrati klinikament rilevanti.

L-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' macitentan u tadalafil ma kien osservat fl-anzjani jew minhabba razza jew ġeneru.

L-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' tadalafil ma kien osservat f'pazjenti bid-dijabete.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux studji mhux kliniċi Yuvanci. Id-*data* tossikoloġika mhux klinika hija bbażata fuq sejbiet fi studji b'macitentan u tadalafil individwalment.

Macitentan

Żieda fil-hxuna intimali tal-arterji koronarji kienet osservata fil-klieb f'esponiment 17-il darba dak fil-bniedem wara 4 sa 39 ġimgha ta' trattament. Minhabba sensitività speċifika għall-ispeċi u l-marġni ta' sigurtà, din is-sejba hija kkunsidrata mhux rilevanti għall-bnedmin.

Macitentan ma kienx ġenotossiku f'batteryja standard ta' eżamijiet *in vitro* u *in vivo*. Macitentan ma kienx fototossiku *in vivo* wara doża waħda f'esponimenti sa 24 darba l-esponiment fil-bniedem. Studji ta' karċinoġenicità li damu sentejn ma wrewx potenzjal karċinoġeniku f'esponimenti ta' 18-il darba u 116-il darba l-esponiment fil-bniedem fil-firien u l-ġrieden, rispettivament.

Dilatazzjoni tubulari testikulari kienet osservata fi studji tossikoloġiċi kroniċi b'firien irġiel u klieb b'marġni ta' sigurtà ta' 11.6 u 5.8, rispettivament. Id-dilatazzjoni tubulari kienet reversibbli b'mod shih. Wara sentejn ta' trattament, atrofija tubulari testikulari kienet osservata fil-firien f'esponiment 4 darbiet dak fil-bniedem. Ipospermatogenezi kienet osservata fi studju ta' karċinoġenicità f'hat-tul ta' ħajja fil-firien u fi studji tossikoloġiċi b'doża ripetuta fil-klieb f'esponimenti li jipprovdu marġni ta' sigurtà ta' 9.7 fil-firien u 23 fil-klieb. Il-marġni ta' sigurtà għall-fertilità kienu 18 għall-firien irġiel u 44 għal dawk nisa.

Macitentan kien teratoġeniku fil-fniek u l-firien fid-dożi kollha ttestjati. Fiż-żewġ speċi kien hemm abnormalitajiet kardjovaskulari u ta' fużjoni tal-arkata mandibulari.

L-ġhoti ta' macitentan lil firien nisa minn tqala fit-tard sat-treddigh b'esponimenti materni 5 darbiet l-esponiment fil-bniedem, ikkawża tnaqqis fis-sopravivenza tal-friegħ u indeboliment tal-kapaċità riproduttiva tal-friegħ, li kienu esposti għal macitentan waqt il-ħajja intrauterina fit-tard u permess tal-ħalib waqt il-perjodu ta' treddigh.

It-trattament ta' firien ġovanili minn wara t-twelid jum 4 sa jum 14 ikkawża żieda fil-piż tal-ġisem li wassal għal effetti sekondarji fuq l-iżvilupp (dewmien ta' descensus testis, tnaqqis reversibbli tat-tul tal-ġhadma t-twila, ċiklu oestrous imtawwal). Żieda fit-telf ta' qabel u wara l-impjantazzjoni, tnaqqis fin-numru medju ta' friegħ, u tnaqqis fil-piżijiet tat-testis u tal-epididymis, kienu osservati f'esponimenti 7 darbiet dawn fil-bniedem. Atrofija tubulari testikulari, u effetti fuq varjabbi riproduttivi u morfoloġija tal-isperma kienu nrrekordjati f'esponimenti 3.8 darbiet l-esponiment fil-bniedem.

Tadalafil

Data mhux klinika ma turi l-ebda periklu għall-bnedmin fuq bażi ta' studji konvenzjonali ta' farmakoloġija tas-sigurtà, tossicità b'doża ripetuta, ġenotossicità u potenzjal karċinoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hydroxypropylcellulose
Low-substituted hydroxypropylcellulose (E463a)
Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E470b)
Microcrystalline cellulose (E460i)
Polysorbate 80 (E433)
Povidone (E1201)
Sodium starch glycolate
Sodium lauryl sulfate

Yuvanci 10 mg/20 mg kisi b'rita

Hypromellose
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Lactose monohydrate
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg kisi b'rita

Hypromellose
Lactose monohydrate
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mill-umdità.
Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet speċjali ta' temperatura għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih <u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant>

Yuvanci 10 mg/20 mg pilloli miksija b'rita

30 × 1 pilloli miksija b'rita ġewwa folji b'doża ta' unità pperforati tal-aluminju b'desikkant integrat.
Is-saff ta' kuntatt mal-prodott huwa saff ta' polyethylene mingħajr desikkant.

Yuvanci 10 mg/40 mg pilloli miksija b'rita

30 × 1 pilloli miksija b'rita ġewwa folji b'doża ta' unità pperforati tal-aluminju b'desikkant integrat.
Is-saff ta' kuntatt mal-prodott huwa saff ta' polyethylene mingħajr desikkant.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Settembru 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Yuvanci jkun fis-suq, il-pazjenti kollha li huma mistennija li jużaw Yuvanci jiġu pprovduti bil-materjal edukattiv li ġej:

- Kard tal-Pazjent.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yuvanci 10 mg/20 mg pilloli miksija b'rita
macitentan/tadalafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg macitentan u 20 mg tadalafil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 × 1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tippoteġi mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1859/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Yuvanci 10 mg/20 mg pilloli miksija b'rita
macitentan/tadalafil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag Int

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yuvanci 10 mg/40 mg pilloli miksija b'rita
macitentan/tadalafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg macitentan u 40 mg tadalafil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
30 × 1 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett originali sabiex tipproteġi mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1859/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Yuvanci 10 mg/40 mg pilloli miksija b'rita
macitentan/tadalafil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag Int

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Kard tal-Pazjent

Paġna 1

Għat-trattament ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari Din il-kard fiha informazzjoni ta' sigurtà importanti li għandek b'żonn tkun familjari magħha meta tirċievi trattament b'Yuvanci. Għorri din il-kard miegħek il-hin kollu u uriha lil kwalunkwe tabib involut fil-kura medika tiegħek. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil pilloli miksija b'rita MT	Huwa importanti li tirrapporta tqala jew kwalunkwe effetti sekondarji li jistgħu jsehhu waqt it trattament b'Yuvanci immedjatament lit-tabib tiegħek li qed jippreskrivi. Ċentru ta' trattament: Isem tat-tabib li jippreskrivi: Numru tat-telefown tat-tabib li jippreskrivi:
---	---

Paġna 3

Tqala Yuvanci jista' jagħmel hsara fl-iżvilupp tal-fetu. Għalhekk m'għandekx tiegħu Yuvanci jekk inti tqila u wkoll m'għandekx tinqabad tqila waqt li tkun qed tiegħu Yuvanci. Barra minn hekk, jekk tbat minn pressjoni għolja arterjali pulmonari, l-okkorrenza ta' tqala tista' għieghel is-sintomi tal-marda tiegħek biex imorru għall-aġġar b'mod sever.	Kontraċezzjoni Għandek tuża forma ta' kontroll tat-twelid (kontraċezzjoni) li tista' tafda fuqha waqt li tkun qed tiegħu Yuvanci. Kun żgur li tiddiskuti kwalunkwe mistoqsija li jista' jkollok mat-tabib tiegħek. Għandu jkollok test tat-tqala qabel il-bidu ta' Yuvanci u kull xahar waqt it-trattament anke jekk tahseb li m'intix tqila.
--	---

Paġna 5

Bhal mediċini oħra ta' din il-klassi, Yuvanci jista' jkollu effetti fuq il-fwied. It-tabib tiegħek se jiehu test tad-demem qabel tibda t-trattament b'Yuvanci u waqt it-trattament se jittestja biex jara jekk il-fwied tiegħek hux qed jahdem kif suppost. Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jahdem kif suppost jinkludu: • nawsja (herqa biex tirremetti) • tirremetti • deni (temperature għolja) • uġiegh fl-istonku tiegħek (żaqq) • suffeġra (sfurija fil-ġilda tiegħek jew fl-abjad ta' għajnejk) • urina b'kulur skur • ħakk fil-ġilda tiegħek • letargija jew għeja kbira (għeja mhux tas-soltu jew eżawriment) • sindrome bhal rih (uġiegh fil-ġogi u l-muskoli bid-deni)	Jekk tinnota kwalunkwe sinjal minn dawn, għid lit-tabib tiegħek immedjatament. Jekk għandek kwalunkwe mistoqsija dwar it-trattament tiegħek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
--	--

Paġna 2

Paġna 4

Paġna 6

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Yuvanci 10 mg/20 mg pilloli miksija b'rita

Yuvanci 10 mg/40 mg pilloli miksija b'rita
macitentan/tadalafil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Yuvanci u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Yuvanci
3. Kif għandek tuża Yuvanci
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Yuvanci
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Yuvanci u għalxiex jintuża

Yuvanci fih żewġ sustanzi attivi, macitentan u tadalafil. Macitentan jappartjeni lil klassi ta' medicini msejha antagonisti tar-riċettur ta' endothelin (ERAs, endothelin receptor antagonists). Tadalafil jappartjeni lil klassi ta' medicini msejha inibituri ta' phosphodiesterase 5 (PDE5i, phosphodiesterase type 5 inhibitors).

Yuvanci jintuża fl-adulti għat-trattament fit-tul ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH, pulmonary arterial hypertension) ta' Klassi II jew Klassi III tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO, World Health Organization). Jintuża bħala alternattiva għat-tehid ta' kemm macitentan kif ukoll tadalafil bħala pilloli singoli.

PAH hija pressjoni għolja tad-demmi fil-kanali tad-demmi li jgħorru d-demmi mill-qalb għall-pulmun (l-arterji pulmonari). F'nies bil-PAH, dawn l-arterji isiru idjaq, għalhekk il-qalb trid taħdem aktar bis-saħħa biex tippompja d-demmi minn go fihom. Dan jikkawża lin-nies biex iħossuhom għajjenin, sturduti, u bi qtugħ ta' nifs. Il-klassi tirrifletti s-serjetà tal-marda: pazjenti b'PAH ta' Klassi II għandhom limitazzjoni ħafifa tal-attività fiżika u dawki b'marda ta' Klassi III għandhom limitazzjoni li tiġi nnotata fl-attività fiżika.

Yuvanci jwessa' l-arterji pulmonari, u jagħmilha eħfef għall-qalb biex tippompja d-demmi minn go fihom. Dan ibaxxi l-pressjoni tad-demmi, itaffi s-sintomi u jirrizulta f'abilità mtejbja biex tagħmel attività fiżika u titjib fil-kors tal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Yuvanci

Tihux Yuvanci jekk inti:

- allergiku għal macitentan, tadalafil, jew kwalunkwe ingredjent ieħor ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- kellek attakk tal-qalb fl-aħħar 90 jum.
- inti tqila jew jekk tista' tinqabad tqila għax mhux qed tuża kontroll tat-tqala (kontraċezzjoni) li tista' tafda fuqu. Ara sezzjoni 2 'Tqala u treddiġh'.

- qed tredda'. Ara sezzjoni 2 'Tqala u treddigh'.
- għandek mard tal-fwied sever jew jekk għandek livelli għoljin ħafna ta' enzimi tal-fwied fid-demmm tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek, li se jiddeċiedi jekk din il-medicina hix adattata għalik.
- għandek pressjoni baxxa ħafna tad-demmm (90/50 mmHg).
- qed tiehu nitrates jew riociguat. Ara sezzjoni 2 'Medicini oħra u Yuvanci'
- qatt kellek newropatija ottika iskemika ta' quddiem mhux arteritika (NAION, non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy), kundizzjoni deskritt ukoll bħala "puplesija tal-għajn", telf tal-vista minħabba tnaqqis fil-fluss tad-demmm fil-għajn.

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn japplikaw għalik, **jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Se jkollok bżonn testijiet tal-laboratorju qabel tuża Yuvanci u waqt it-trattament, kif indikat mit-tabib tiegħek:

Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, it-tabib tiegħek se jsaqsiq biex tagħmel test tat-tqala qabel tibda tiehu Yuvanci u b'mod regolari (darba fix-xahar) waqt it-trattament. Ara sezzjoni 2 'Tqala u treddigh'.

It-tabib tiegħek se jiehu d-demmm biex jittestja:

- jekk il-fwied tiegħek hux jaħdem kif suppost
- jekk għandekx anemija (numru mnaqqas ta' ċelluli tad-demmm ħomor)

Yuvanci jista' jikkawża żidiet fl-enzimi (proteini) tal-fwied (testijiet tal-fwied elevati), li jistgħu jkunu sinjal li l-fwied tiegħek mhux jaħdem kif suppost. Sinjali oħra li l-fwied tiegħek mhux jaħdem kif suppost jinkludu s-sintomi li ġejjin:

- thossok imdardar (nawsja)
- rimettar
- deni
- uġiġh fl-istonku (żaqq)
- sfurija tal-ġilda tiegħek jew fl-abjad ta' għajnejk (suffejra)
- urina b'kulur skur
- ħakk fil-ġilda tiegħek
- għeja mhux tas-soltu jew eżawriment (letargija jew għeja kbira)
- sindrome bħal riħ (uġiġh fil-ġogi u l muskoli bid deni)

Jekk tinnota kwalunkwe sinjal minn dawn waqt it-trattament b'Yuvanci, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Yuvanci jista' jikkawża anemija (livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm ħomor). Jekk tiżviluppa kwalunkwe waħda minn li ġejjin, li jistgħu jkunu sintomi ta' anemija, **għid lit-tabib tiegħek:**

- sturdament
- dgħufija
- ma thossokx tajjeb b'mod ġenerali
- thossok bla saħħa
- rata tal-qalb mgħaġġla
- palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb bis-saħħa li jista' jkun rapidu jew irregolari)
- sfura

Qabel tiehu l-pilloli, għid lit-tabib tiegħek jekk għandek

- kwalunkwe kundizzjoni kardjovaskulari (li għandha x'taqsam mal-qalb jew il-kanali tad-demmm) oħra mill-ipertensjoni pulmonari tiegħek li tinkludi:
 - marda tal-valv aortiku u mitrali (problemi bil-valvi fil-qalb li jistgħu jaffettwaw il-fluss tad-demmm)

- restrizzjoni perikardijaka (kundizzjoni fejn il-perikardju, il-borża madwar il-qalb, issir issikkata, u dan jaffettwa l-abilità tal-qalb biex tiffunzjona b'mod korrett)
- kardjomijopatija restrittiva jew kongestiva (kundizzjoni fejn il-muskolu tal-qalb isir iebes jew dgħajef, u dan iwassal għal problemi biex id-demmi jiġi ppumpjat b'mod effettiv)
- disfunzjoni tal-ventrikolu tax-xellug (kundizzjoni fejn in-naħa tax-xellug tal-qalb ikollha diffikultà biex tippompja d-demmi b'mod effiċjenti lill-bqija tal-ġisem)
- aritmiji (ritmi mhux normali tal-qalb)
- marda tal-arterji koronarji (marda tal-qalb ikkawżata minn kanali tad-demmi li jissupplixxu l-muskolu tal-qalb li djiequ jew li ġew imblukkati)
- ipertensjoni mhux ikkontrollata (pressjoni tad-demmi għolja li mhux ikkontrollata b'mod adegwat)
- problemi bil-pressjoni tad-demmi tiegħek bħal tnaqqis sinifikanti fil-pressjoni tad-demmi meta tqum bilwieqfa jew meta l-pressjoni tad-demmi tkun b'mod konsistenti iktar baxxa min-normal
- kwalunkwe marda li tintiret li tikkawża ħsara fir-retina (il-membrana sinsittiva għad-dawl fin-naħa ta' wara tal-għajnejn)
- problema severa tal-fwied
- problema severa tal-kliewi

Jekk għandek problemi tal-kliewi, kellek lit-tabib tiegħek qabel tuża Yuvanci. Inti tista' jkollok riskju oghla li tesperjenza pressjoni tad-demmi baxxa u anemija waqt it-trattament b'Yuvanci.

F'pazjenti b'marda venookklussiva pulmonari (ostruzzjoni tal-vini tal-pulmun), l-użu ta' mediċini għat-trattament ta' PAH, li jinkludi Yuvanci, jista' jwassal għal edima pulmonari (akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-pulmun). **Għid lit-tabib tiegħek immedjatement** jekk għandek sinjali ta' edima pulmonari meta tuża Yuvanci, bħal:

- zieda f'daqqa u importanti fil-qtugħ ta' nifs
- sogħla
- għeja wara l-eżerċizzju
- diffikultà biex tiegħu nifs meta tkun mindud ċatt

Qabel tiegħu Yuvanci, **għid lit-tabib tiegħek** jekk għandek kwalunkwe deformazzjoni tal-pene bħal:

- angulazzjoni, kundizzjoni fejn il-pene jkollu kurva, possibilmint minħabba fibrozi kavernożali (marka f'ċerti tessuti fil-pene).
- marda ta' Peyronie, kundizzjoni f'irġiel adulti, fejn ikollhom 'plakka' ta' tessut immarkat li jista' jinħass, akkumpanjat b'kurva fil-pene tagħhom.
- jew kundizzjoni li tista' tagħmlek predispost għal prijapiżmu (erezzjoni mtawla u bl-uġiġh li tista' sseħħ mingħajr stimulazzjoni sesswali) bħal abnormalità ta' ċelluli tad-demmi ħomor (anemija taċ-ċellula sickle), kanċer tal-mudullun (majeloma multipla) jew kanċer taċ-ċelluli tad-demmi (lewkimja).

Jekk matul it-trattament b'Yuvanci, tesperjenza erezzjoni li ddum 4 sigħat jew aktar, **fittex attenzjoni medika immedjata**.

Difetti tal-vista jew telf ta' vista f'daqqa seħħu waqt l-użu ta' tadalafile u inibituri ta' PDE5. Jekk tesperjenza tnaqqis f'daqqa jew telf ta' vista jew il-vista tiegħek tkun mgħawwġa jew iddimjata, waqt it-trattament ieqaf hu Yuvanci u **kkuntattja t-tabib tiegħek immedjatement**.

Smigħ imnaqqas jew telf ta' smigħ f'daqqa ġew innutati f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu tadalafile. Għalkemm mhux magħruf jekk l-avveniment hux relatat direttament ma' tadalafile, jekk tesperjenza smigħ imnaqqas jew telf ta' smigħ f'daqqa, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement**.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena għax Yuvanci ma ġiex ittestjat fit-tfal.

Mediċini oħra u Yuvanci

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tihux Yuvanci jekk qed tieħu kwalunkwe mediċina minn dawn li ġejjin:

- riociguat (mediċina użata biex titratta PAH u ipertensjoni pulmonari tromboembolika kronika)
- nitrates bħal nitroglycerin, isosorbide u amyl nitrate (għal uġiġ fis-sider)

Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe mediċina minn dawn li ġejjin li jinkludu:

Mediċini li jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Yuvanci billi jnaqqsu l-ammont ta' Yuvanci fid-demm, li jinkludu:

- St John's Wort (preparazzjoni mill-ħxejjex użata għat-trattament tad-depressjoni)
- phenytoin jew carbamazepine (mediċini użati għat-trattament tal-epilessija)
- rifampicin (antibijotiku użat għat-trattament tal-infezzjonijiet)

Mediċini li jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji ta' Yuvanci, jinkludu

- clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibijotiċi użati għat-trattament tal-infezzjonijiet)
- ritonavir, saquinavir (użati għat-trattament tal-infezzjonijiet tal-HIV)
- doxazosin (użat għat-trattament ta' pressjoni għolja tad-demm jew problemi tal-prostata)
- nefazodone (użat biex jittratta d-depressjoni)
- ketoconazole (hlief meta jintuża f' shampoo), fluconazole, itraconazole, miconazole, voriconazole (mediċini użati kontra l-infezzjonijiet fungali)
- amiodarone (biex jikkontrolla t-taħbit tal-qalb)
- cyclosporine (użat għall-prevenzjoni tat-twarrib tal-organu wara trapjant), diltiazem, verapamil (biex jittratta pressjoni tad-demm għolja jew problemi tal-qalb speċifiċi)
- mediċini simili għal prostacyclin bħal epoprostenol u iloprost (użat biex jittratta PAH, marki fil-pulmun u arterji mblukkati)

Yuvanci ma' ikel u alkohol

Jekk qed tieħu piperine bħala suppliment tad-dieta, din jista' jbidel kif il-ġisem jirrispondi għal xi prodotti mediċinali, inkluż Yuvanci. Jekk jgħoġbok tkellem mat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk dan ikun il-każ.

Ix-xorb tal-alkoħol jista' jnaqqaslek il-pressjoni tad-demm tiegħek b'mod temporanju. Jekk haċt jew qed tippjana li tieħu Yuvanci, evita xorb eċċessiv (aktar minn 5 unitajiet ta' alkoħol), peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' sturdament meta tqum bilwieqfa.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Yuvanci m'għandux jittiehed waqt it-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiġda. Ara sezzjoni 2 "Tihux Yuvanci jekk inti".

- Jekk huwa possibbli li inti tista' tinqabad tqila, uża forma ta' kontroll tat-twelid (kontraċezzjoni) li tista' tafda fuqha waqt li tkun qed tieħu Yuvanci. Kellem lit-tabib tiegħek dwar il-kontraċezzjoni.
- Tihux Yuvanci jekk inti tqila jew qed tippjana li tinqabad tqila.
- Jekk tinqabad tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt li tkun qed tieħu Yuvanci, jew ftit wara li twaqqaf Yuvanci (sa xahar), **ara lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, it-tabib tiegħek se jitolbok tagħmel test tat-tqala qabel tibda tiehu Yuvanci u regolarment (darba fix-xahar) waqt li tkun qed tiehu Yuvanci.

Mhux magħruf jekk Yuvanci jġix trasferit fil-halib tas-sider. Treddax waqt li tkun qed tiehu Yuvanci. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li tredda'. Ara sezzjoni 2 "Tihux Yuvanci jekk inti".

Fertilità

Yuvanci jista' jikkawża tnaqqis fl-għadd tal-isperma fl-irġiel. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li jkollok tfal.

Sewqan u thaddim ta' magni

Yuvanci jista' jikkawża effetti sekondarji bħal uġiġħ ta' ras u pressjoni tad-demm baxxa (imnizzla f' sezzjoni 4), u s-sintomi tal-pressjoni għolja arterjali jistgħu jaġmluk ukoll inqas tajjeb biex issuq. Iċċekkja bir-reqqa kif tirreagġixxi għal Yuvanci qabel issuq jew li tuża kwalunkwe makkinarju.

Yuvanci fih lactose monohydrate u sodium

- Yuvanci fih lactose monohydrate. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.
- Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Yuvanci

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Yuvanci hija pillola waħda ta' 10 mg/ 40 mg, darba kuljum. F'xi sitwazzjonijiet it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li tibda fuq doża iktar baxxa ta' 10 mg/ 20 mg darba kuljum. Ihalli lil gismek jaġġusta għall-medicina l-għdida. Jekk tkun ittollerata, it-tabib tiegħek imbagħad se jzidlek id-doża għad-doża ta' pillola ta' 10 mg/ 40 mg, darba kuljum.

Ibla' l-pillola shiħa, ma' tazza ilma. Togħmodx u tkissirx il-pillola. Tista' tiehu Yuvanci mal-ikel jew mingħajru. L-aħjar li tiehu l-pillola fl-istess hin kuljum.

Jekk tiehu Yuvanci aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament. Tista' tesperjenza kwalunkwe effett sekondarju deskritt fis-sezzjoni 4.

Jekk tinsa tiehu Yuvanci

Jekk tinsa tiehu Yuvanci, hu doża malli tiftakar, imbagħad kompli hu l-pilloli tiegħek fil-hin tas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Yuvanci

Yuvanci huwa trattament li trid tkompli tiehu biex tikkontrolla l-PAH tiegħek. Tiqafx tiehu Yuvanci hlief jekk tkun qbilt dwar dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-efferri sekondarji mnizzla hawn taht ġew osservati b'Yuvanci jew ġew irrappurtati qabel bis-sustanzi attivi (macitentan jew tadalafil) go Yuvanci u jistgħu jsehhu wkoll b'Yuvanci.

Jekk tesperjenza kwalunkew effett sekondarju milli ġej ieqaf uża l-mediċina u fittex għajnuma medika immedjatament:

- reazzjonijiet allergiċi serji (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).
 - Is-sintomi jinkludu nefha madwar l-għajnejn, wiċċ, xofftejn, ilsien jew griżmejn, li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja jekk in-nefha fil-griżmejn timblokka l-passaġġ tan-nifs. Jekk tesperjenza kwalunkwe waħda minn dawn is-sintomi waqt trattament b'Yuvanci fittex assistenza medika immedjata.
- uġiġħ fis-sider (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10).
 - Jekk tesperjenza uġiġħ fis-sider waqt trattament b'Yuvanci fittex assistenza medika immedjata. Tużax nitrates biex tittratta s-sintomi tiegħek.
- prijapiżmu, erezzjoni mtawla u possibilmint li tuġa' li tista' ssehh mingħajr stimulazzjoni sesswali (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100).
 - Jekk tesperjenza erezzjoni li ddum aktar minn 4 sigħat waqt it-trattament b'Yuvanci, fittex assistenza medika immedjata.
- telf ta' vista f'daqqa jew vista ċentrali mgħawġa, baxxa u mċajpra jew tnaqqis f'daqqa tal-vista. (Mhux magħruf kemm frekwenti n-nies jistgħu jiġu affettwati minn dawn l-effetti sekondarji).
 - Jekk tesperjenza dawn l-effetti sekondarji waqt it-trattament b'Yuvanci, fittex assistenza medika immedjata.

Effetti sekondarji ohra jinkludu

Komuni hafna (jista' jaffettwa iktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Edima/renzjoni tal-fluwidu (nefha), speċjalment tal-għekiesi u s-saqajn
- Uġiġħ ta' ras
- Anemija (numru baxx ta' ċelluli tad-demmi ħomor) jew emoglobina mnaqqsa (il-proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demmi li ġgħorr l-ossigenu madwar il-ġisem)
- Nawsja (thossok imdardar)
- Dispepsja (indigestjoni)
- Uġiġħ addominali (fiż-żaqq)
- Skumdità addominali
- Nażofaringite (infjammazzjoni tal-griżmejn u fl- imnieher)
- Bronkite (infjammazzjoni tal-passaġġi tal-arja)
- Majalgja (weggħat fil-muskoli)
- Uġiġħ ta' dahar
- Uġiġħ fid-dirgħajn u r-riġlejn
- Ħmura (ħmura fil-ġilda)

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- Rimettar
- Marda ta' rifluss gastroesofagali (rifluss tal-aċtu)
- Sinkope (ihossok ħazin)
- Emigranja
- Influenza
- Infezzjoni tal-passaġġ tal-urina (infezzjoni tal-partijiet tal-ġisem li jiġbru u jqassmu 'l barra l-urina)
- Infezzjoni fil-passaġġ respiratorju (infezzjoni tas-sistema tan-nifs, sider jew imnieher, sajnus jew griżmejn infettati, riħ)
- Faringite (infjammazzjoni tal-griżmejn)
- Epistassi (ħruġ ta' demm minn l-imnieher)
- Palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb b'saħħtu li jista' jkun rapidu jew irregolari)
- Takikardija (taħbit tal-qalb rapidu)
- Żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied, kif murija fit-testijiet tad-demmi
- Lewkopenija (livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmi bojod)
- Tromboċitopenija (livelli baxxi ta' plejtlits, komponenti li jgħinu d-demmi biex jagħqad)

- Ipotensjoni (pressjoni tad-demmm baxxa)
- Vista mċajpra
- Żieda fil-ħruġ ta' demmm mill-utru (relatat mal-ġuf)
- Raxx
- Sensittività eċċessiva (reazzjonijiet allergiċi), inkluż ħakk

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100)

- Aċċessjoni
- Amnesija temporanja
- Mewt kardijaku f'daqqa (meta l-qalb tiegħi thabbat b'mod mhux mistenni, u dan iwassal għal telf ta' koxjenza u mewt)
- Urtikarja
- Iperidrozi (ħruġ ta' għaraq eċċessiv)
- Emorraġija mill-pene (ħruġ ta' demmm mill-pene)
- Ematospermja (demmm fis-semen u/jew l-urina)
- Żarżir fil-widnejn (tisfir fil-widnejn)
- Ematurja (demmm fl-urina)

Mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat)

- Aċċessjoni
- Infart mijokardiku (attakk tal-qalb)
- Angina pectoris mhux stabbli (uġiġħ fis-sider)
- Arritmija ventrikulari (ritmu tal-qalb mhux normali li joriġina mill-kavitajiet ta' isfel tal-qalb)
- Sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx sever bl-infafet u ġilda li titqaxxar, b'mod partikulari madwar il-ħalq, l-imnieher, l-għajnejn u l-ġenitali)
- Dermatite esfoljattiva (ġilda li tinqasam jew titqaxxar)
- Okkluzjoni vaskulari retinali (embolu tad-demmm fil-kanali tad-demmm fl-għajnejn, li tista' tikkawża vista mċajpra jew li tagħma)
- Difett tal-kamp viżiv
- Telf ta' smiġħ f'daqqa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Yuvanci

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax Yuvanci wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "JIS" Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mill'umdità.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet speċjali ta' temperatura għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Yuvanci

Is-sustanzi attivi huma macitentan u tadalafil.

Kull pillola miksija b'rita ta' 10 mg/20 mg fiha 10 mg macitentan u 20 mg tadalafil.

Kull pillola miksija b'rita ta' 10 mg/40 mg fiha 10 mg macitentan u 40 mg tadalafil.

L-ingredjenti l-oħra huma:

Qalba tal-pillola

Hydroxypropylcellulose

Low-substituted hydroxypropylcellulose (E463a)

Lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 Yuvanci fih lactose)

Magnesium stearate (E470b)

Microcrystalline cellulose (E460i)

Polysorbate 80 (E433)

Povidone (E1201)

Sodium starch glycolate (ara sezzjoni 2 Yuvanci fih sodium)

Sodium lauryl sulfate

Kisi b'rita

Hypromellose

Lactose monohydrate

Titanium dioxide (E171)

Triacetin (E1518)

Talc (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll iron oxide aħmar (E172) u iron oxide isfar (E172).

Kif jidher Yuvanci u l-kontenut tal-pakkett

Yuvanci 10 mg/20 mg pilloli miksija b'rita huma roża, oblong, imnaqqa b'“MT” fuq naħa waħda u “1020” fuq in-naħa l-oħra. Yuvanci 10 mg/20 mg huma fornuti bħala pilloli miksija b'rita 30 x 1 f'folji ta' doża ta' unità perforati tal-aluminju b'desikkant integrat.

Yuvanci 10 mg/40 mg pilloli miksija b'rita huma bojod, oblong, imnaqqa b'“MT” fuq naħa waħda u “1040” fuq in-naħa l-oħra. Yuvanci 10 mg/40 mg huma fornuti bħala pilloli miksija b'rita 30 x 1 f'folji ta' doża ta' unità perforati tal-aluminju b'desikkant integrat.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Manifattur

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Ireland

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

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 Ατδ
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>