

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de macitentano e 20 mg de tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de macitentano e 40 mg de tadalafil.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película de 10 mg/20 mg contém aproximadamente 147 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Cada comprimido revestido por película de 10 mg/40 mg contém aproximadamente 253 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor-de-rosa, oblongos, com 13 mm × 6 mm, com a gravação “1020” num dos lados e “MT” no outro lado.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película brancos a esbranquiçados, oblongos, com 15 mm × 7 mm, com a gravação “1040” num dos lados e “MT” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Yuvanci está indicado como terapêutica de substituição para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, que já estejam a ser tratados com a combinação de macitentano e tadalafil administrada concomitantemente em comprimidos separados.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento de HAP.

Posologia

A dose recomendada de Yuvanci é de um comprimido de 10 mg/40 mg tomado por via oral, uma vez por dia.

- Em doentes atualmente tratados com 10 mg de macitentano e 40 mg de tadalafil em comprimidos separados, utilizar o comprimido de Yuvanci 10 mg/40mg
- Em doentes atualmente tratados com 10 mg de macitentano e 20 mg de tadalafil em comprimidos separados, utilizar o comprimido de Yuvanci 10 mg/20 mg. A dose pode ser aumentada para 10/40 mg uma vez por dia, consoante a tolerabilidade.

Yuvanci deve ser tomado todos os dias aproximadamente à mesma hora.

Omissão de dose

Se o doente se esquecer de uma dose de Yuvanci, deve tomá-la assim que possível e, depois, tomar a dose seguinte à hora habitual programada. O doente não deve tomar duas doses ao mesmo tempo se se esqueceu de uma dose.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal

A utilização de Yuvanci não é recomendada em doentes submetidos a diálise ou em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min). Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2.).

Compromisso hepático

Yuvanci está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, com ou sem cirrose (classe C de Child-Pugh), ou com elevação clinicamente significativa das aminotransferases hepáticas, superior a 3 vezes o limite superior do normal ($> 3 \times \text{ULN}$); (ver secção 4.3). Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classe A ou B de Child-Pugh) (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Yuvanci em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos revestidos por película não são divisíveis e devem ser engolidos inteiros, com água, com ou sem alimentos. O impacto de quebrar ou triturar não foi investigado.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Enfarte agudo do miocárdio nos últimos 90 dias.
- Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos fiáveis (ver secções 4.4 e 4.6).
- Amamentação (ver secção 4.6).

- Doentes com compromisso hepático grave, com ou sem cirrose (classe C de Child-Pugh) (ver secções 4.2 e 4.4).
- Valores basais das aminotransferases hepáticas (aspartato aminotransferases (AST) e/ou alanina aminotransferases (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (ver secções 4.2 e 4.4).
- Hipotensão grave ($< 90/50$ mm Hg).
- Coadministração com nitratos ou estimuladores da guanilato ciclase (como o riociguat, ver secção 4.5).
- Doentes com antecedentes de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Função hepática

Os aumentos das aminotransferases hepáticas (AST e ALT) têm sido associados à HAP e aos antagonistas dos recetores da endotelina (AREs) (ver secção 4.8). Yuvanci está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave, com ou sem cirrose (classe C de Child-Pugh), ou com elevação das aminotransferases hepáticas superior a 3 vezes o limite superior do valor normal ($> 3 \times \text{ULN}$). Devem ser feitas análises às enzimas hepáticas antes de se iniciar o tratamento com Yuvanci (ver secções 4.2 e 4.3).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de lesão hepática e é recomendada monitorização mensal da ALT e AST. Se ocorrer um aumento clinicamente relevante, inexplicável e mantido do nível das aminotransferases, ou se as elevações forem acompanhadas por um aumento da bilirrubina $> 2 \times \text{ULN}$ ou por sintomas clínicos de lesão hepática (p.ex., icterícia), o tratamento com Yuvanci deve ser interrompido.

A reintrodução de Yuvanci pode ser considerada após os níveis das enzimas hepáticas voltarem aos valores normais em doentes que não tiveram sintomas clínicos de lesão hepática. Recomenda-se a consulta com um hepatologista.

Utilização em mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com Yuvanci deve apenas ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar mediante confirmação de ausência de gravidez, aconselhamento adequado sobre métodos contraceptivos e utilização de métodos contraceptivos fiáveis (ver secções 4.3 e 4.6). As mulheres não devem engravidar durante 1 mês após a descontinuação de Yuvanci. São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com Yuvanci para permitir a deteção precoce de gravidez.

Concentração de hemoglobina

A redução nas concentrações de hemoglobina foi associada aos antagonistas dos recetores da endotelina (AREs), incluindo o macitentano (ver secção 4.8). Em estudos controlados com placebo, as reduções na concentração de hemoglobina relacionadas com macitentano não foram progressivas e estabilizaram após as primeiras 4 a 12 semanas de tratamento, tendo permanecido estáveis durante o tratamento crónico. Foram notificados casos de anemia que requereram transfusão de sangue com macitentano e outros AREs. O início do tratamento com Yuvanci não é recomendado em doentes com anemia grave. Recomenda-se a avaliação das concentrações de hemoglobina antes do início do tratamento com Yuvanci e repetição das análises durante o tratamento, mediante indicação clínica.

Doença pulmonar veno-oclusiva

Foram notificados casos de edema pulmonar com vasodilatadores (principalmente prostaciclina), quando utilizados em doentes com doença pulmonar veno-oclusiva. Consequentemente, deve ser considerada a possibilidade de doença pulmonar veno-oclusiva, se surgirem sinais de edema pulmonar quando Yuvanci é administrado em doentes com HAP. Visto que não existem dados clínicos sobre a segurança de Yuvanci em doentes com doença veno-oclusiva, não se recomenda a administração de Yuvanci nestes doentes.

Visão

Foram notificadas perturbações visuais, incluindo coriorretinopatia serosa central (CSCR), e casos de NAION relacionados com a toma de tadalafil e de outros inibidores da PDE5. A maioria dos casos de CSCR foi resolvida espontaneamente, após cessação da toma de tadalafil. Em relação à NAION, as análises de dados observacionais sugerem um aumento do risco de NAION aguda em homens com disfunção erétil após a exposição a tadalafil ou outros inibidores da PDE5. Todos os doentes a tomar Yuvanci devem ser avisados de que, em caso de perturbação visual súbita, compromisso da acuidade visual e/ou distorção visual, devem parar de tomar Yuvanci e consultar imediatamente um médico (ver secção 4.3). Doentes com afeções hereditárias degenerativas da retina, incluindo retinose pigmentar, não foram incluídos nos ensaios clínicos, pelo que não se recomenda a utilização nestes doentes.

Diminuição ou perda súbita de audição

Foram notificados casos de perda auditiva súbita após o uso de tadalafil. Apesar de outros fatores de risco estarem presentes em alguns casos (como idade, diabetes, hipertensão, antecedentes de perda auditiva e associadas a doenças do tecido conjuntivo), os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata no caso de diminuição ou perda súbita de audição.

Priapismo e deformações anatómicas do pénis

Foi notificado priapismo em homens tratados com inibidores da PDE5. Doentes que tenham ereções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos com impotência permanente. Yuvanci deve ser usado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em doentes com patologias que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Compromisso renal

Não existe experiência com a utilização de Yuvanci em doentes submetidos a diálise, pelo que Yuvanci não é recomendado nesta população. A utilização de Yuvanci em doentes com compromisso renal grave não é recomendada (ver secções 4.2 e 5.2) Doentes com compromisso renal podem estar em maior risco de sofrer hipotensão e anemia durante o tratamento com macitentano. Consequentemente, deve ser considerada a monitorização da pressão arterial e da hemoglobina durante a utilização de Yuvanci.

Interações

A utilização de Yuvanci deve ser evitada em doentes a tomar cronicamente indutores potentes do CYP3A4 e não é recomendada em doentes a tomar concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4. Deve ter-se precaução quando Yuvanci é administrado concomitantemente com um inibidor duplo moderado do CYP3A4 e do CYP2C9 (ver secção 4.5).

Doenças cardiovasculares

A utilização de Yuvanci não é recomendada em doentes com alguma das seguintes doenças cardiovasculares, uma vez que não existem dados clínicos.

- doença das válvulas aórtica e mitral clinicamente significativa
- constrição pericárdica
- cardiomiopatia restritiva ou congestiva
- disfunção ventricular esquerda significativa
- arritmias potencialmente fatais
- doença arterial coronária sintomática
- hipertensão não controlada.

O tadalafil possui propriedades vasodilatadoras sistêmicas que podem resultar em diminuições transitórias da pressão arterial. Os médicos deverão considerar cuidadosamente se os doentes que possuem certas doenças subjacentes, tais como obstrução grave da ejeção ventricular esquerda, depleção de fluidos, hipotensão ortostática de causa autonômica ou doentes com hipotensão em repouso, poderão ser negativamente afetados por tais efeitos vasodilatadores.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores α_1 , a administração concomitante de tadalafil pode levar a hipotensão sintomática em alguns doentes. Portanto, não se recomenda a combinação de Yuvanci com doxazosina.

No período em dupla ocultação do estudo A DUE, foram notificados acontecimentos de insuficiência cardíaca (n=4) no período de um mês após o início do tratamento com Yuvanci em doentes com mais de 65 anos de idade não tratados anteriormente com medicamentos específicos para a HAP. Dois dos quatro casos resolveram-se durante o tratamento, enquanto os outros dois descontinuaram o tratamento devido a outros acontecimentos adversos [diagnóstico recentemente estabelecido de doença veno-oclusiva pulmonar (critério de exclusão, de acordo com o protocolo do estudo) e anemia].

Excipientes com efeito conhecido

Yuvanci contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Efeitos de outros medicamentos sobre Yuvanci

Indutores potentes do CYP3A4

Os indutores potentes do CYP3A4, incluindo rifampicina, hipericão, carbamazepina e fenitoína, podem reduzir a eficácia de Yuvanci. A utilização concomitante de Yuvanci deve ser evitada.

A rifampicina (600 mg por dia) reduziu a exposição no estado estacionário ao macitentano em 79%, mas não afetou a exposição ao metabolito ativo.

A rifampicina (600 mg por dia) reduziu a AUC do tadalafil em 88% e a $C_{m\acute{a}x}$ em 46%, em relação aos valores de AUC e de $C_{m\acute{a}x}$ do tadalafil usado isoladamente (10 mg).

Inibidores potentes do CYP3A4

Não se recomenda a combinação de Yuvanci com inibidores potentes do CYP3A4, tais como itraconazol, cetoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir e saquinavir.

O cetoconazol (400 mg uma vez por dia) aumentou a exposição ao macitentano em cerca de 2 vezes. A exposição ao metabolito ativo do macitentano foi reduzida em 26%.

O cetoconazol (200 mg por dia) aumentou a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (10 mg) em 2 vezes e a $C_{m\acute{a}x}$ em 15%, em relação aos valores de AUC e de $C_{m\acute{a}x}$ do tadalafil usado isoladamente.

O cetoconazol (400 mg por dia) aumentou a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (20 mg) em 4 vezes e a $C_{m\acute{a}x}$ em 22%.

O ritonavir (200 mg duas vezes por dia), um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (20 mg) em 2 vezes, sem alterações na $C_{\text{máx}}$.

O ritonavir (500 mg ou 600 mg duas vezes por dia) aumentou a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (2 mg) em 32% e diminuiu a $C_{\text{máx}}$ em 30%.

Inibidores duplos moderados do CYP3A4 e do CYP2C9

Deve ter-se precaução quando Yuvanci é administrado concomitantemente com inibidores duplos moderados do CYP3A4 e do CYP2C9 (p.ex., fluconazol e amiodarona).

O fluconazol 400 mg por dia, um inibidor duplo moderado do CYP3A4 e CYP2C9, pode aumentar a exposição ao macitentano em aproximadamente 3,8 vezes, com base no modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK). No entanto, não existiu nenhuma alteração clinicamente relevante na exposição ao metabolito ativo do macitentano. As incertezas deste modelo devem ser consideradas.

Coadministração de inibidores moderados do CYP3A4 com inibidores moderados do CYP2C9

Os inibidores moderados do CYP3A4 (p.ex., ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) e os inibidores moderados do CYP2C9 (p.ex., miconazol e piperina) devem ser administrados com precaução se forem administrados concomitantemente com Yuvanci.

Coadministração de inibidores moderados do CYP3A

A ciclosporina A (100 mg duas vezes por dia), um inibidor combinado do CYP3A4 e do OATP, não alterou a exposição no estado estacionário ao macitentano e ao seu metabolito ativo numa extensão clinicamente relevante em estudos *in vivo*.

Efeitos de Yuvanci sobre outros medicamentos

Pílula contraceptiva

Em estudos *in vivo*, macitentano 10 mg uma vez por dia não afetou a farmacocinética de um contraceptivo oral (noretisterona 1 mg e etinilestradiol 35 µg). No estado estacionário, tadalafil (40 mg uma vez por dia) aumentou a exposição ao etinilestradiol (AUC) em 26% e a $C_{\text{máx}}$ em 70%, em relação ao contraceptivo oral administrado com placebo. Não se verificou um efeito estatisticamente significativo do tadalafil no levonorgestrel, o que sugere que o efeito no etinilestradiol se deve à inibição da sulfatação intestinal pelo tadalafil. Existem dúvidas quanto à relevância clínica desta observação; contudo, é obrigatória uma contraceção fiável nas utilizadoras de Yuvanci (ver secção 4.6).

Terbutalina

Um aumento semelhante ao verificado na AUC e na $C_{\text{máx}}$ com o etinilestradiol pode ser expectável com a administração oral de terbutalina, provavelmente devido à inibição da sulfatação intestinal pelo tadalafil. Existem dúvidas quanto à relevância clínica desta observação.

Substratos do CYP1A2 (p.ex., teofilina)

Quando se administrou tadalafil 10 mg com teofilina (um inibidor não seletivo da fosfodiesterase), não se verificou interação farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 batimentos por minuto) da frequência cardíaca.

Substratos do CYP2C9 (p.ex., R-varfarina)

A administração de macitentano em doses repetidas de 10 mg uma vez por dia não teve efeito na exposição à S-varfarina (substrato do CYP2C9) ou à R-varfarina (substrato do CYP3A4) após uma dose única de 25 mg de varfarina. O efeito farmacodinâmico da varfarina na razão internacional normalizada (INR) não foi afetado pelo macitentano. A farmacocinética do macitentano e do seu metabolito ativo não foi afetada pela varfarina. O tadalafil (10 e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à S-varfarina ou R-varfarina, nem afetou as alterações no tempo de protrombina induzidas pela varfarina e não potenciou o aumento do tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

Substratos da glicoproteína P (p.ex., digoxina)

O tadalafil (40 mg uma vez por dia) não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina (substrato da gp-P).

Fármacos que são substrato da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP):

Em estudos *in vivo*, o macitentano 10 mg uma vez por dia não afetou a farmacocinética de um fármaco substrato da BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

Interações farmacodinâmicas

Nitratos

Em estudos clínicos, o tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Esta interação durou mais de 24 horas e já não era detetável 48 horas após a última dose de tadalafil. Por isso, está contraindicada a administração de Yuvanci a doentes que estejam a usar qualquer forma de nitrato orgânico, como a nitroglicerina, a isossorbida e o nitrato de amilo (ver secção 4.3).

Riociguat

Em estudos clínicos, o riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável da combinação na população estudada. A utilização concomitante de riociguat com inibidores da PDE5, incluindo o tadalafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

Anti-hipertensores (incluindo bloqueadores dos canais de cálcio)

A coadministração de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura, pelo menos, doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim, não se recomenda esta combinação.

Em estudos de interação efetuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina.

Em doentes a receber medicamentos anti-hipertensores concomitantes, o tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, que (com exceção da doxazosina – ver acima) é, de um modo geral, ligeira e não expectável que seja clinicamente significativa.

Álcool

As concentrações de álcool não foram afetadas pela coadministração com tadalafil (10 mg ou 20 mg). Adicionalmente, não se verificaram alterações nas concentrações de tadalafil após coadministração com álcool.

O tadalafil (20 mg) não aumentou a média da diminuição da pressão arterial produzida pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 ml de álcool 40% [vodka] num homem de 80 kg), mas, em alguns indivíduos, observaram-se tonturas posturais e hipotensão ortostática. Os doentes devem ser alertados para estes potenciais efeitos indesejáveis. O efeito do álcool na função cognitiva não aumentou com o tadalafil (10 mg).

Prostaciclina e seus análogos, tais como epoprostenol ou iloprost

A eficácia e segurança de Yuvanci coadministrado com prostaciclina ou análogos não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Assim, recomenda-se precaução em caso de coadministração.

Tratamentos para a disfunção erétil

A segurança e eficácia de combinações de tadalafil e outros inibidores da PDE5 ou outros tratamentos da disfunção erétil não foram estudadas. Os doentes devem ser informados para não tomar Yuvanci com estes medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e mulheres

O tratamento com Yuvanci deve apenas ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar mediante confirmação de ausência de gravidez, aconselhamento adequado sobre métodos contraceptivos e utilização de métodos contraceptivos fiáveis (ver secções 4.3 e 4.4). As mulheres não devem engravidar durante 1 mês após a descontinuação de Yuvanci. São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com Yuvanci para permitir a deteção precoce de gravidez.

Yuvanci está contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos fiáveis (ver secção 4.3).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Yuvanci em mulheres grávidas.

Não existem dados sobre a utilização de macitentano em mulheres grávidas. Os estudos com macitentano em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é ainda desconhecido.

Os dados sobre a utilização de tadalafil em mulheres grávidas são limitados.

Yuvanci está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se as substâncias ativas de Yuvanci são excretadas no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram haver excreção de macitentano no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para o lactente.

Yuvanci está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade masculina

Observou-se desenvolvimento de atrofia tubular testicular em animais do sexo masculino após tratamento com macitentano (ver secção 5.3). Foram observadas diminuições na contagem de espermatozoides em doentes a tomar AREs. O macitentano, tal como outros AREs, pode ter um efeito adverso na espermatogénese nos homens.

Dois ensaios clínicos com tadalafil sugeriram ausência de alterações da fertilidade em humanos, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de espermatozoides em alguns homens.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Yuvanci sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. No entanto, podem ocorrer efeitos indesejáveis (p.ex., cefaleias, hipotensão) que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.8). Os doentes devem avaliar como reagem a Yuvanci antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (que ocorreram em doentes tratados com Yuvanci) dos dados combinados do estudo em dupla ocultação / estudo de extensão aberto A DUE foram anemia/diminuição da hemoglobina (22,2%), edema/retenção de líquidos (17,3%) e cefaleias (14,1%). Neste estudo, o acontecimento adverso grave mais frequente foi anemia (1,1% ou 2 doentes), seguido de palpitações, hipotensão, hemorragia intermenstrual, edema/retenção de líquidos e gripe, notificados em 1 doente (0,5%) cada.

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança que a seguir se apresenta baseia-se em dados de Yuvanci e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais, macitentano e tadalafil.

Os dados de segurança de Yuvanci foram obtidos num estudo clínico de fase 3 em dupla ocultação, controlado com comparador ativo (A DUE), e num estudo de extensão aberto em doentes com HAP. O número total de doentes que receberam Yuvanci foi de 185 doentes, com uma mediana de exposição a Yuvanci de 59,9 semanas.

As reações adversas conhecidas relativas ao macitentano e ao tadalafil que não foram observadas no estudo A DUE são incluídas na tabela 1 com base nas informações de prescrição dos componentes individuais, macitentano e tadalafil.

As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As categorias de frequência são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade, dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas em doentes com HAP tratados com Yuvanci, macitentano e/ou tadalafil

Classes de sistemas de órgãos	Reação(ões) adversa(s)	Frequência^a
Infeções e infestações	Bronquite ^b	Muito frequentes
	Gripe	Frequentes
	Infeção do trato urinário	Frequentes
	Infeção do trato respiratório superior	Frequentes
	Faringite ^b	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia/Diminuição da hemoglobina ^c	Muito frequentes
	Leucopenia	Frequentes
	Trombocitopenia ^a	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade ^a (incluindo Prurido ^d)	Frequentes
	Angioedema ^a	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Muito frequentes
	Síncope	Muito frequentes
	Enxaqueca ^a	Frequentes
	Convulsões ^e	Pouco frequentes
	Amnésia transitória ^e	Pouco frequentes

	Acidente vascular cerebral ^e (incluindo acontecimentos hemorrágicos)	Desconhecida ^f
Afeções oculares	Visão turva	Frequentes
	Neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NAION) ^e	Desconhecida ^f
	Oclusão vascular da retina ^e	Desconhecida ^f
	Alteração do campo visual ^e	Desconhecida ^f
	Coriorretinopatia serosa central ^e	Desconhecida ^f
Afeções do ouvido e do labirinto	Acufenos ^e	Pouco frequentes
	Perda súbita de audição ^e	Desconhecida ^f
Cardiopatias	Palpitações	Frequentes
	Taquicardia ^a	Frequentes
	Morte cardíaca súbita ^e	Pouco frequentes
	Enfarte do miocárdio ^e	Desconhecida ^f
	Angina de peito instável ^e	Desconhecida ^f
	Arritmia ventricular ^e	Desconhecida ^f
Vasculopatias	Rubor ^{a,g}	Muito frequentes
	Hipotensão	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite ^a (incluindo congestão nasal, congestão sinusal e rinite)	Muito frequentes
	Epistaxe	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas ^a	Muito frequentes
	Dispepsia ^a	Muito frequentes
	Mal-estar abdominal ^a	Muito frequentes
	Dor abdominal ^a	Muito frequentes
	Vômitos	Frequentes
	Doença de refluxo gastroesofágico	Frequentes
Afeções hepatobiliares	Transaminases aumentadas	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	Frequentes
	Urticária ^e	Pouco frequentes
	Hiperidrose ^e	Pouco frequentes
	Síndrome de Stevens-Johnson ^e	Desconhecida ^f
	Dermatite esfoliativa ^e	Desconhecida ^f
Afeções musculoesqueléticas e dos tecido conjuntivos	Mialgia ^a	Muito frequentes
	Dor nas costas ^a	Muito frequentes
	Dor nas extremidades ^a	Muito frequentes
Doenças renais e urinárias	Hematúria ^e	Pouco frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Aumento da hemorragia uterina ^h	Frequentes
	Priapismo ^e	Pouco frequentes
	Hemorragia peniana ^e	Pouco frequentes
	Hematospermia ^e	Pouco frequentes
	Ereções prolongadas ^e	Desconhecida ^f
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema ⁱ	Muito frequentes
	Retenção de líquidos ⁱ	Muito frequentes
	Inchaço da face	Frequentes
	Dor no peito	Frequentes

-
- ^a Quando a mesma reação adversa foi observada em mais do que um medicamento (i.e., macitentano, tadalafil e Yuvanci), é apresentada a categoria que representa a frequência mais elevada.
- ^b Não foi observado com Yuvanci nos dados do estudo em dupla ocultação, mas foi notificado com macitentano em monoterapia.
- ^c Inclui anemia, anemia por deficiência de ferro, anemia de doença crónica, diminuição da hemoglobina, anemia normocrómica, pancitopenia, anemia por perda de sangue e mielofibrose.
- ^d Foi observado prurido com macitentano, com uma frequência de “pouco frequente”.
- ^e Não foi observado com Yuvanci nos dados do estudo em dupla ocultação, mas foi notificado com tadalafil em monoterapia.
- ^f Acontecimentos não notificados em estudos de registo e que não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis. As reações adversas foram incluídas na tabela como resultado de dados obtidos em estudos de pós-comercialização ou em estudos clínicos de utilização de tadalafil no tratamento da disfunção erétil.
- ^g Inclui rubor e afrontamentos.
- ^h Inclui hemorragia menstrual abundante, hemorragia intermenstrual, polimenorragia e hemorragia vaginal. Frequência baseada na exposição em mulheres.
- ⁱ Inclui edema periférico, inchaço periférico, edema generalizado, inchaço, edema da medula óssea, retenção de líquidos, inchaço das articulações, edema, hipervolemia e derrame pericárdico.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipotensão

A hipotensão foi associada à utilização de AREs, incluindo o macitentano. No período em dupla ocultação do estudo A DUE com Yuvanci em doentes com HAP, a incidência de hipotensão foi de 7,5% no braço de Yuvanci; não foram notificados acontecimentos de hipotensão nos braços de monoterapia com macitentano e tadalafil. A incidência de hipotensão com Yuvanci no braço combinado do estudo em dupla ocultação / estudo de extensão aberto foi de 6,5%.

No SERAPHIN, um estudo em dupla ocultação a longo prazo de macitentano em doentes com HAP, foi notificada hipotensão em 7,0% e 4,4% dos doentes nos braços de monoterapia com macitentano 10 mg e placebo, respetivamente.

Edema/retenção de líquidos

O edema/retenção de líquidos foi associado à utilização de AREs, incluindo o macitentano. No período em dupla ocultação do estudo A DUE com Yuvanci em doentes com HAP, a incidência de edema/retenção de líquidos foi de 20,6%, 14,3% e 15,9% nos braços de Yuvanci, de macitentano e de tadalafil, respetivamente. A incidência de edema/retenção de líquidos com Yuvanci na fase combinada do estudo em dupla ocultação / estudo de extensão aberto foi de 17,3%.

No SERAPHIN, a incidência de acontecimentos adversos de edema nos braços de tratamento de macitentano 10 mg em monoterapia e placebo foi de 21,9% e 20,5%, respetivamente.

Alterações laboratoriais

Aminotransferases hepáticas

No período em dupla ocultação do estudo A DUE com Yuvanci em doentes com HAP, a incidência de aminotransferases aumentadas $\geq 3 \times \text{ULN}$ foi de 1,0% e 4,5% nos braços de Yuvanci e de tadalafil, respetivamente. Não foram registadas aminotransferases aumentadas $\geq 3 \times \text{ULN}$ no braço de macitentano. A incidência de aminotransferases aumentadas $\geq 3 \times \text{ULN}$ foi de 3,4% e a incidência de aminotransferases aumentadas $\geq 8 \times \text{ULN}$ foi de 1,1% com Yuvanci na fase combinada do estudo em dupla ocultação / estudo de extensão aberto.

No SERAPHIN, a incidência de elevações das aminotransferases (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ foi de 3,4% com monoterapia com macitentano 10 mg e de 4,5% com placebo. Ocorreram elevações $> 5 \times \text{ULN}$ em 2,5% dos doentes a fazer monoterapia com macitentano 10 mg *versus* 2% dos doentes a fazer placebo.

Diminuição da hemoglobina e anemia

No período em dupla ocultação do estudo A DUE com Yuvanci em doentes com HAP, a incidência de anemia foi de 18,7%, 2,9% e 2,3% nos braços de Yuvanci, de macitentano e de tadalafil, respetivamente. A diminuição média desde o nível basal da concentração de hemoglobina na semana 16 foi superior, em termos de magnitude, com Yuvanci, do que com macitentano e tadalafil: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) e 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) nos braços de Yuvanci, de macitentano e de tadalafil, respetivamente. Na fase combinada do estudo em dupla ocultação / estudo de extensão aberto, o tratamento com Yuvanci foi associado com uma diminuição média da concentração de hemoglobina de 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) desde o nível basal até à semana 47 (106 doentes).

No SERAPHIN, a monoterapia com macitentano 10 mg foi associada a uma diminuição média da hemoglobina *versus* placebo de 1 g/dl (0,69 mmol/l).

Glóbulos brancos

No período em dupla ocultação do estudo A DUE com Yuvanci em doentes com HAP, a diminuição média desde o nível basal dos leucócitos na semana 16 foi superior com Yuvanci do que com macitentano e tadalafil: $1,4 \times 10^9/l$ no braço de Yuvanci e $0,5 \times 10^9/l$ nos braços de macitentano e tadalafil. Na fase combinada do estudo em dupla ocultação / estudo de extensão aberto, o tratamento com Yuvanci foi associado a uma diminuição da contagem média de leucócitos de $1,2 \times 10^9/l$ desde o nível basal até à semana 47 (106 doentes).

No SERAPHIN, a monoterapia com macitentano 10 mg foi associada a uma diminuição da contagem média de leucócitos de $0,7 \times 10^9/l$ em relação ao valor basal *versus* nenhuma alteração nos doentes tratados com placebo.

Plaquetas

No período em dupla ocultação do estudo A DUE com Yuvanci em doentes com HAP, a diminuição média desde o nível basal das plaquetas na semana 16 foi de $16,2 \times 10^9/l$ no braço de Yuvanci e de $19,3 \times 10^9/l$ e $5,6 \times 10^9/l$ nos braços de macitentano e tadalafil, respetivamente. Na fase combinada do estudo em dupla ocultação / estudo de extensão aberto, o tratamento com Yuvanci foi associado a uma diminuição da contagem média de plaquetas de $16,6 \times 10^9/l$ desde o nível basal até à semana 47 (104 doentes).

No SERAPHIN, a monoterapia com macitentano 10 mg foi associada a uma diminuição da contagem média de plaquetas de $17 \times 10^9/l$ em relação ao valor basal *versus* uma diminuição média de $11 \times 10^9/l$ em doentes tratados com placebo, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

O macitentano foi administrado em doses únicas de até 600 mg em indivíduos saudáveis. Foram observadas reações adversas, tais como cefaleias, náuseas e vômitos. O tadalafil foi administrado em doses únicas de até 500 mg em indivíduos saudáveis. As reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas. Com base nos dados relativos aos componentes individuais, é pouco provável que a diálise seja eficaz. Em caso de sobredosagem, devem ser tomadas medidas de suporte padrão, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hipertensores, anti-hipertensores para a hipertensão arterial pulmonar, código ATC: C02KX54.

Mecanismo de ação

Yuvanci é uma terapêutica de combinação num único comprimido que contém dois componentes orais com diferentes mecanismos de ação para melhorar a hipertensão arterial pulmonar: macitentano, um antagonista dos recetores da endotelina (ARE), e tadalafil, um inibidor da fosfodiesterase 5 (iPDE5).

O macitentano é um potente antagonista dos recetores da endotelina (ET) ativo nos recetores ET_A e ET_B e aproximadamente 100 vezes mais seletivo para o ET_A do que o ET_B *in vitro*, ativo por via oral. O macitentano tem uma afinidade elevada e ocupação constante dos recetores ET nas células do músculo liso das artérias pulmonares do ser humano. A ET-1 e os seus recetores (ET_A e ET_B) medeiam diversos efeitos, tais como vasoconstrição, fibrose, proliferação celular, hipertrofia e inflamação. Em doenças como a HAP, há uma regulação positiva do sistema ET local, que está envolvido na hipertrofia vascular e lesão dos órgãos.

O tadalafil é um inibidor potente e seletivo da PDE5, a enzima responsável pela degradação da guanosina monofosfato cíclica (GMPc). A hipertensão arterial pulmonar está associada a uma alteração na libertação do óxido nítrico pelo endotélio vascular e conseqüente redução das concentrações de GMPc dentro do músculo liso vascular pulmonar. A PDE5 é a fosfodiesterase predominante na vasculatura pulmonar. A inibição da PDE5 pelo tadalafil aumenta as concentrações de GMPc, resultando no relaxamento das células do músculo liso dos vasos pulmonares e na vasodilatação do leito vascular pulmonar.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Yuvanci foi demonstrada num estudo multinacional, multicêntrico, em dupla ocultação, adaptativo, aleatorizado, controlado com comparador ativo e de grupos paralelos (A DUE), em 187 doentes com HAP (CF II-III da OMS). O estudo foi desenhado para comparar a eficácia e a segurança de Yuvanci com cada monoterapia, macitentano ou tadalafil. Os doentes com resistência vascular pulmonar (RVP) de, pelo menos, 240 dyn×s/cm⁵ foram aleatorizados para receber Yuvanci (macitentano 10 mg e tadalafil 40 mg) (n=108), 10 mg de macitentano em monoterapia (n=35) ou 40 mg de tadalafil em monoterapia (n=44), uma vez por dia.

Os doentes que não estavam a tomar uma dose terapêutica de iPDE5 a nível basal fizeram um período de titulação da dose de 1 semana com macitentano 10 mg e tadalafil 20 mg.

Os doentes que receberam tratamento durante o período de tratamento em dupla ocultação (n=186) ou não tinham recebido tratamento prévio (52,7%) com nenhuma monoterapia específica para a HAP, ou estavam a tomar um ARE (17,2%) ou um iPDE5 (30,1%). Os doentes recrutados tinham HAP idiopática (50,5%), HAP hereditária (4,8%), HAP associada a doença do tecido conjuntivo (34,9%) ou HAP associada a doença cardíaca congénita (3,2%). A idade média foi de 50,2 anos (intervalo 18–80), 20,4% dos doentes tinham ≥ 65 anos de idade, 22% eram do sexo masculino e 61,8% eram caucasianos. À data do recrutamento, 51,1% dos doentes estavam em CF II da OMS e 48,9% estavam em CF III da OMS.

O objetivo primário do estudo foi a alteração na RVP, expressa como a razão entre a Semana 16 e o nível basal em doentes com HAP, para comparação de Yuvanci com as monoterapias individuais.

O principal objetivo secundário foi a alteração da distância percorrida em 6 minutos de marcha (Teste de Marcha de 6 Minutos ou TM6M) entre o nível basal e as 16 semanas de tratamento em doentes com HAP, para comparação de Yuvanci com as monoterapias individuais.

Hemodinâmica

O tratamento com Yuvanci resultou num efeito estatisticamente significativo de 0,71 (IC 95% 0,61; 0,82; $p < 0,0001$), representando uma redução de 29% na RVP em comparação com o macitentano, e de 0,72 (IC 95% 0,64; 0,80, $p < 0,0001$), representando uma redução de 28% na RVP em comparação com o tadalafil (Tabela 2). Foi observada uma eficácia consistente de Yuvanci no objetivo primário em todos os subgrupos de idade, sexo, raça e CF da OMS ao nível basal. Adicionalmente, foi observada uma eficácia consistente em doentes que não tinham recebido tratamento prévio ou que tinham sido previamente expostos a um ARE ou a um iPDE5.

Tabela 2: Alteração da RVP entre o nível basal e a semana 16 de tratamento

	Sem tratamento prévio e com tratamento prévio com um ARE		Sem tratamento prévio e com tratamento prévio com um iPDE5	
	Macitentano (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
RVP média no nível basal (IC 95%)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1020)
Redução da RVP média à Semana 16 (dyn×s/cm5) (IC 95%)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Média geométrica da RVP (Semana 16/ Nível basal) (IC 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)
Razões da média geométrica (IC 95%)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
Valor-p bilateral		<0,0001		<0,0001

RVP=resistência vascular pulmonar; IC=intervalo de confiança; n=número de doentes..

Capacidade de exercício

Foi observado um aumento numérico no TM6M de Yuvanci em comparação com macitentano ou tadalafil (tabela 3).

Tabela 3: Alteração do TM6M médio entre o nível basal e a semana 16 de tratamento

	Sem tratamento prévio e com tratamento prévio com um ARE		Sem tratamento prévio e com tratamento prévio com um iPDE5	
	Macitentano (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
Média no nível basal (IC 95%)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Alteração média, em relação ao nível basal, na Semana 16 (m) (IC 95%)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Diferenças médias (IC 95%)		16 (-17; 49)		25 (-0,93; 52)
Valor-p bilateral		0,38		0,06

IC=intervalo de confiança; TM6M=teste de marcha de 6 minutos; n=número de doentes.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Yuvanci em todos os subgrupos da população pediátrica na HAP (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A biodisponibilidade do macitentano e do tadalafil administrados sob a forma de Yuvanci foi comparável à de macitentano 10 mg e de tadalafil 40 mg coadministrados separadamente; a bioequivalência foi estabelecida após a administração de uma dose única em indivíduos saudáveis. A bioequivalência de Yuvanci (10 mg de macitentano / 20 mg de tadalafil) foi também estabelecida em relação aos componentes individuais, 10 mg de macitentano e 20 mg de tadalafil.

Absorção

Quando o comprimido de Yuvanci (10 mg de macitentano/40 mg de tadalafil) foi administrado a indivíduos saudáveis com uma refeição rica em gordura, não se observou nenhum efeito dos alimentos na farmacocinética do macitentano e a AUC do tadalafil permaneceu inalterada, enquanto a $C_{máx}$ aumentou em 45%. Este aumento da $C_{máx}$ do tadalafil não é considerado clinicamente significativo.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do macitentano 10 mg e do tadalafil 20 mg após a administração do comprimido de Yuvanci (macitentano 10 mg e tadalafil 20 mg) a indivíduos saudáveis após uma refeição rica em gorduras e calorias.

Macitentano

As concentrações plasmáticas máximas do macitentano são alcançadas cerca de 9 horas após a administração.

Tadalafil

O tadalafil é rapidamente absorvido após administração oral e a média da concentração máxima observada no plasma ($C_{máx}$) é atingida após um tempo mediano de 2 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta do tadalafil após a administração oral não foi determinada.

Distribuição

Macitentano

O macitentano e o seu metabolito ativo apresentam uma elevada ligação (> 99%) às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina e, em menor extensão, à alfa1-glicoproteína ácida. O macitentano e o seu metabolito ativo ACT-132577 têm uma boa distribuição tecidual, tal como indicado pelo volume aparente de distribuição (V_{ss}/F) de cerca de 50 L e 40 L para macitentano e ACT-132577, respetivamente.

Tadalafil

O volume de distribuição médio é de aproximadamente 77 L, indicando que o tadalafil se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% do tadalafil liga-se às proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas não é afetada pelo compromisso da função renal. Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

Biotransformação

Macitentano

O macitentano tem quatro vias metabólicas principais. A despropilação oxidativa das sulfonamidas produz um metabolito farmacologicamente ativo. Esta reação é dependente do sistema do citocromo P450 (CYP), sobretudo o CYP3A4 (aproximadamente 99%), com contribuições menores do CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. O metabolito ativo circula no plasma humano e pode contribuir para o efeito farmacológico. As outras vias metabólicas produzem substâncias sem atividade farmacológica. No que

se refere a essas vias, o CYP2C9 desempenha um papel predominante, com contribuições menores do CYP2C8, CYP2C19 e CYP3A4.

Tadalafil

O tadalafil é predominantemente metabolizado pela isoforma CYP3A4. O metabolito circulante principal é o metilcatecol glucoronido. Este metabolito é, pelo menos, 13 000 vezes menos potente do que o tadalafil para a PDE5. Consequentemente, não se espera que seja clinicamente ativo nas concentrações observadas do metabolito.

Eliminação

Macitentano

As concentrações plasmáticas do macitentano e do seu metabolito ativo diminuem lentamente, com uma semivida de eliminação aparente de aproximadamente 16 horas e 48 horas, respetivamente. O macitentano só é excretado após extenso metabolismo. A via principal de excreção é a urinária, correspondente a cerca de 50% da dose.

Tadalafil

A depuração oral média do tadalafil é de 3,4 l/h e a semivida terminal média é de 24 horas em indivíduos saudáveis.

O tadalafil é excretado predominantemente na forma de metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose).

Linearidade/não linearidade

Macitentano

Após administração repetida, a farmacocinética do macitentano é proporcional à dose até 30 mg, inclusive.

Tadalafil

Num intervalo de dose de 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) ao tadalafil aumenta proporcionalmente com a dose em indivíduos saudáveis. Entre 20 mg e 40 mg, observa-se um aumento da exposição inferior ao proporcional. Durante a administração de tadalafil 20 mg e 40 mg uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas dentro de 5 dias e a exposição é aproximadamente 1,5 vezes superior à da exposição após uma dose única.

Estudos de interação farmacocinética

Nas suas doses clínicas, o macitentano e o tadalafil não têm nenhum efeito conhecido nas isoformas do CYP450 ou nos transportadores.

Macitentano ou tadalafil como substrato de transportadores de fármacos:

O macitentano não é um substrato da gp-P/MDR-1. O macitentano e o seu metabolito ativo não são substratos relevantes de OATP1B1 e da OATP1B3, mas entram no fígado por difusão passiva. O tadalafil é um substrato da gp-P.

Populações especiais

Compromisso renal

A farmacocinética de Yuvanci não foi estudada em doentes com compromisso renal.

A exposição ao macitentano e ao seu metabolito ativo foi 1,3 e 1,6 vezes superior, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave. Este aumento não é considerado clinicamente relevante para a monoterapia com macitentano.

Em estudos de farmacologia clínica em que foi utilizada uma dose única de tadalafil (5 a 20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou, aproximadamente, em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 ml/min) ou moderado (depuração da creatinina 31 a 50 ml/min) e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazer hemodiálise, a $C_{\text{máx}}$ foi 41% mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Yuvanci não é recomendado em doentes submetidos a diálise ou em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min), devido à exposição aumentada ao tadalafil (AUC), à ausência de experiência clínica e à impossibilidade de influenciar a depuração através da diálise (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

A farmacocinética de Yuvanci não foi estudada em doentes com compromisso hepático.

A exposição ao macitentano diminuiu em 21%, 34% e 6% e, para o metabolito ativo, diminuiu em 20%, 25% e 25%, em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, respetivamente. Esta redução não é considerada clinicamente relevante para a monoterapia com macitentano.

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (classe A e B de Child-Pugh) é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. A quantidade de dados sobre a segurança de tadalafil em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) é limitada. Não existem dados disponíveis acerca da administração de tadalafil uma vez por dia em doentes com compromisso hepático.

Doentes com HAP

A exposição ao macitentano e ao seu metabolito ativo em doentes com HAP foi aproximadamente 1,2 vezes e 1,3 vezes maior do que em indivíduos saudáveis, respetivamente.

A exposição ao tadalafil em doentes com HAP foi 1,3 vezes maior do que em indivíduos saudáveis.

Estas diferenças não são consideradas clinicamente relevantes.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética do macitentano e do tadalafil em idosos ou devido à raça ou ao género.

Não foram observados efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética do tadalafil em doentes com diabetes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos não clínicos com Yuvanci. Os dados de toxicologia não clínica baseiam-se em resultados de estudos com macitentano e tadalafil individualmente.

Macitentano

Foi observado espessamento da íntima das artérias coronárias em cães, com exposições 17 vezes superiores à exposição para o ser humano, após 4 a 39 semanas de tratamento. Devido à sensibilidade

específica da espécie e à margem de segurança, este resultado não é considerado relevante para o ser humano.

O macitentano não foi genotóxico num conjunto padronizado de testes *in vitro* e *in vivo*. O macitentano não foi fototóxico *in vivo* após uma dose única com exposições até 24 vezes superiores à exposição no ser humano.

Estudos de carcinogenicidade com 2 anos de duração não revelaram um potencial carcinogénico com exposições 18 vezes e 116 vezes superiores à exposição no ser humano em ratos e ratinhos, respetivamente.

Observou-se dilatação tubular testicular em estudos de toxicidade crónica em ratos e cães macho, com margens de segurança de 11,6 e 5,8, respetivamente. A dilatação tubular foi completamente reversível. Após 2 anos de tratamento, observou-se atrofia tubular testicular em ratos com exposições 4 vezes superiores à exposição no ser humano. Foi observada hipoespermatoogénese no estudo de longa duração de carcinogenicidade em ratos e nos testes de toxicidade de dose repetida em cães em exposições que dão margens de segurança de 9,7 em ratos e 23 em cães. As margens de segurança para a fertilidade foram de 18 para os ratos macho e de 44 para os ratos fêmea.

O macitentano foi teratogénico em coelhos e ratos em todas as doses testadas. Em ambas as espécies, observaram-se anomalias cardiovasculares e de fusão do arco mandibular.

A administração de macitentano a ratos fêmea desde o final da gravidez e durante a amamentação, com exposições maternas 5 vezes superiores à exposição no ser humano, causou uma redução da sobrevivência das crias e disfunção da capacidade reprodutiva da descendência, que foi exposta ao macitentano durante o final da vida intrauterina e através do leite durante o período de amamentação.

O tratamento de ratos juvenis no período pós-natal, desde o dia 4 até ao dia 114, causou uma redução do ganho de peso corporal que levou a efeitos secundários no desenvolvimento (atraso ligeiro da descida dos testículos, redução reversível do comprimento de ossos longos, ciclo ovulatório prolongado). Verificou-se um aumento ligeiro da perda pré e pós-implantação, uma redução do número médio de crias e uma redução do peso dos testículos e do epidídimo com exposições 7 vezes superiores à exposição no ser humano. Observou-se atrofia tubular testicular e efeitos nas variáveis reprodutivas e na morfologia dos espermatozoides com exposições 3,8 vezes superiores à exposição no ser humano.

Tadalafil

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hidroxiopropilcelulose
Hidroxiopropilcelulose de baixa substituição (E463a)
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio (E470b)
Celulose microcristalina (E460i)
Polissorbato 80 (E433)
Povidona (E1201)
Amido glicolato de sódio
Laurilsulfato de sódio

Revestimento de Yuvanci 10 mg/20 mg

Hipromelose
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Lactose mono-hidratada
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina (E1518)

Revestimento de Yuvanci 10 mg/40 mg

Hipromelose
Lactose mono-hidratada
Talco (E553b)
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina (E1518)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película

30 × 1 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio perfurados de dose unitária com dessecante incluído. A camada de contacto com o produto consiste numa camada de polietileno sem dessecante.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película

30 × 1 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio perfurados de dose unitária com dessecante incluído. A camada de contacto com o produto consiste numa camada de polietileno sem dessecante.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: XXXX

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve garantir que, em todos os Estados Membros em que Yuvanci é comercializado, todos os doentes que se prevê que venham a utilizar Yuvanci recebam o seguinte material educacional:

- Cartão do Doente.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película macitentano/tadalafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de macitentano e 20 mg de tadalafil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1859/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

yuvanci 10 mg/20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película
macitentano/tadalafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag Int

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película
macitentano/tadalafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de macitentano e 40 mg de tadalafil.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1859/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

yuvanci 10 mg/40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película
macitentano/tadalafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag Int

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Cartão do Doente

Página 1

Página 2

<p>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar</p> <p>Este cartão contém informação de segurança importante que precisa de saber quando está a receber tratamento com Yuvanci. Tenha este cartão sempre consigo e mostre-o a todos os médicos que lhe prestem cuidados de saúde.</p> <p>Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentano/tadalafil comprimidos revestidos por película</p> <p>PT</p>	<p>É importante que informe imediatamente o médico que lhe prescreveu este medicamento sobre uma gravidez ou algum efeito indesejável que possa ocorrer durante o tratamento com Yuvanci.</p> <p>Centro de tratamento:</p> <p>Nome do médico prescriptor:</p> <p>Número de telefone do médico prescriptor:</p>
--	---

Página 3

Página 4

<p>Gravidez</p> <p>Yuvanci pode prejudicar o desenvolvimento do feto. Por este motivo, não pode tomar Yuvanci se estiver grávida e também não pode engravidar enquanto estiver a tomar Yuvanci. Além disso, se sofre de hipertensão arterial pulmonar, a ocorrência de uma gravidez pode deteriorar gravemente os sintomas da sua doença.</p>	<p>Contraceção</p> <p>Necessita de utilizar um método contraceutivo fiável enquanto estiver a tomar Yuvanci. Assegure-se de que fala com o seu médico sobre quaisquer dúvidas que possa ter.</p> <p>Deve fazer um teste de gravidez antes de iniciar Yuvanci e todos os meses durante o tratamento, mesmo que pense que não está grávida.</p>
--	--

Página 5

Página 6

<p>Como outros medicamentos desta classe, Yuvanci pode afetar o fígado. O seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue antes de iniciar o tratamento com Yuvanci e durante o tratamento, para verificar se o seu fígado está a funcionar bem.</p> <p>Os sinais de que o seu fígado pode não estar a funcionar bem incluem:</p> <ul style="list-style-type: none">• náuseas (vontade de vomitar)• vómitos• febre (temperatura alta)• dor no estômago (abdómen)• icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos)• urina de cor escura• comichão na pele• letargia ou fadiga (cansaço ou exaustão involuntária)• síndrome gripal (dores musculares e das articulações com febre)	<p>Se detetar algum destes sinais, informe o seu médico imediatamente. Caso tenha dúvidas sobre o seu tratamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.</p>
--	---

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película macitentano/tadalafil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Yuvanci e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Yuvanci
3. Como tomar Yuvanci
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Yuvanci
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Yuvanci e para que é utilizado

Yuvanci contém duas substâncias ativas, macitentano e tadalafil. O macitentano pertence a uma classe de medicamentos chamada antagonistas dos recetores da endotelina (AREs). O tadalafil pertence a uma classe de medicamentos chamada inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5).

Yuvanci é utilizado, em adultos, para o tratamento de longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) de Classe II ou Classe III da Organização Mundial de Saúde (OMS). É utilizado como alternativa à toma de macitentano e tadalafil em comprimidos individuais.

A HAP é uma pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos que transportam o sangue do coração para os pulmões (as artérias pulmonares). Em pessoas com HAP, estas artérias ficam mais estreitas, pelo que o coração tem de trabalhar mais para bombear o sangue através delas. Isto faz com que as pessoas se sintam cansadas, com tonturas e com falta de ar. A classe reflete a gravidade da doença: os doentes com HAP de Classe II têm uma limitação ligeira da atividade física e os doentes com doença de Classe III têm uma limitação acentuada da atividade física.

Yuvanci dilata as artérias pulmonares, fazendo com que seja mais fácil o coração bombear o sangue através delas. Isto reduz a pressão sanguínea, alivia os sintomas e resulta num aumento da capacidade para fazer atividade física, melhorando o curso da doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar Yuvanci

Não tome Yuvanci se:

- tem alergia ao macitentano, ao tadalafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- teve um ataque cardíaco nos últimos 90 dias.
- está grávida ou se tem a possibilidade de engravidar, por não estar a utilizar métodos contraceptivos fiáveis. Veja a secção 2 “Gravidez e amamentação”.
- está a amamentar. Veja a secção 2 “Gravidez e amamentação”.
- tem uma doença grave do fígado ou níveis muito altos de enzimas hepáticas no sangue. Fale com o seu médico, que decidirá se este medicamento é apropriado para si.

- tem tensão arterial muito baixa (90/50 mmHg).
- está a tomar nitratos ou riociguat. Veja a secção 2 “Outros medicamentos e Yuvanci”.
- alguma vez teve neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION, uma doença também descrita como “acidente vascular ocular”), uma perda de visão devida à redução do fluxo sanguíneo no olho.

Se alguma destas situações se aplicar a si, **informe o seu médico**.

Advertências e precauções

Necessitará de fazer análises ao sangue antes de utilizar Yuvanci e durante o tratamento, tal como indicado pelo seu médico:

Se é uma mulher que pode engravidar, o seu médico irá pedir-lhe para fazer um teste de gravidez antes de começar a tomar Yuvanci e regularmente (uma vez por mês) durante o tratamento. Veja a secção 2 “Gravidez e amamentação”.

O seu médico irá fazer-lhe análises ao sangue para verificar:

- se o seu fígado está a funcionar bem
- se tem anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos)

Yuvanci pode causar aumentos das enzimas (proteínas) hepáticas, o que pode ser um sinal de que o seu fígado não está a funcionar bem. Outros sinais de que o seu fígado pode não estar a funcionar bem incluem os seguintes sintomas:

- enjoos (náuseas)
- vómitos
- febre
- dor no estômago (abdómen)
- amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia)
- urina de cor escura
- comichão na pele
- cansaço ou exaustão invulgar (letargia ou fadiga)
- síndrome gripal (dores musculares e das articulações, com febre)

Se detetar algum destes sinais durante o tratamento com Yuvanci, **informe o seu médico imediatamente**.

Yuvanci pode provocar anemia (níveis reduzidos de glóbulos vermelhos). Se desenvolver algum dos seguintes, que podem ser sintomas de anemia, **informe o seu médico**:

- tonturas
- cansaço
- mal-estar geral
- fraqueza
- ritmo cardíaco rápido
- palpitações (um batimento cardíaco forte que pode ser rápido ou irregular)
- palidez
-

Antes de tomar os comprimidos, informe o seu médico se tiver

- qualquer outra doença cardiovascular (relacionada com o coração e os vasos sanguíneos) para além da hipertensão pulmonar, incluindo:
 - doença das válvulas aórtica e mitral (problemas nas válvulas do coração que podem afetar o fluxo sanguíneo)
 - constrição pericárdica (uma doença em que o pericárdio, a membrana que envolve o coração, fica apertado, afetando a capacidade do coração de funcionar corretamente)

- cardiomiopatia restritiva ou congestiva (uma doença em que o músculo cardíaco fica rígido ou fraco, levando a problemas no bombeamento eficaz do sangue)
- disfunção ventricular esquerda (uma doença em que o lado esquerdo do coração tem dificuldade em bombear sangue de forma eficiente para o resto do corpo)
- arritmias (ritmos cardíacos anormais)
- doença arterial coronária (doença cardíaca causada pelo estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco)
- hipertensão não controlada (tensão arterial elevada que não está adequadamente controlada)
- problemas com a sua tensão arterial, tais como descidas significativas da tensão arterial ao levantar-se ou uma tensão arterial consistentemente mais baixa do que o normal
- qualquer doença hereditária que cause danos na retina (a membrana sensível à luz na parte de trás do olho)
- um problema grave no fígado
- um problema grave nos rins

Se tem problemas nos rins, fale com o seu médico antes de utilizar Yuvanci. Poderá ter maior risco de ter tensão arterial baixa e anemia durante o tratamento com Yuvanci.

Em doentes com doença pulmonar veno-oclusiva (obstrução das veias pulmonares), o uso de medicamentos para o tratamento da HAP, incluindo Yuvanci, pode levar a edema pulmonar (acumulação de líquido nos pulmões). **Informe o seu médico imediatamente** se tiver sinais de edema pulmonar enquanto usa Yuvanci, tais como:

- aumento súbito e significativo na falta de ar
- tosse
- cansaço após fazer esforços
- dificuldade em respirar quando está deitado

Antes de tomar Yuvanci, **informe o seu médico** se tiver alguma deformação do pénis, tais como:

- angulação, uma doença em que o pénis fica curvado, possivelmente devido a fibrose cavernosa (cicatrização de certos tecidos do pénis).
- doença de Peyronie, uma doença que afeta os homens adultos, em que se forma uma “placa” de tecido cicatricial que pode ser sentida, acompanhada de uma curvatura do pénis.
- ou uma doença que o possa predispor para o priapismo (uma ereção prolongada e dolorosa que pode ocorrer sem estimulação sexual), tal como uma anomalia dos glóbulos vermelhos (anemia falciforme), cancro da medula óssea (mieloma múltiplo) ou cancro das células sanguíneas (leucemia).

Se, durante o tratamento com Yuvanci, tiver uma ereção que dure 4 horas ou mais, **procure assistência médica imediata**.

Foram observadas perturbações visuais e perda súbita de visão durante a utilização de tadalafil e inibidores da PDE5. Se tiver uma diminuição ou perda súbita de visão ou a sua visão estiver distorcida ou turva durante o tratamento, pare de tomar Yuvanci e **contacte imediatamente o seu médico**.

Foi observada diminuição ou perda súbita de audição em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o acontecimento está diretamente relacionado com o tadalafil, se tiver diminuição ou perda súbita de audição, **contacte imediatamente o seu médico**.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos, porque Yuvanci não foi estudado em crianças.

Outros medicamentos e Yuvanci

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome Yuvanci se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- riociguat (um medicamento usado para tratar a HAP e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica)
- nitratos, como a nitroglicerina, isossorbida e nitrito de amilo (para a dor no peito)

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, incluindo:

Medicamentos que podem diminuir a eficácia de Yuvanci ao diminuir a quantidade de Yuvanci no sangue, incluindo:

- hipericão (uma preparação à base de plantas usada no tratamento da depressão)
- fenitoína ou carbamazepina (medicamentos usados no tratamento da epilepsia)
- rifampicina (um antibiótico usado no tratamento de infeções)

Medicamentos que podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis de Yuvanci, incluindo:

- claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina (antibióticos usados no tratamento de infeções)
- ritonavir, saquinavir (usados no tratamento da infeção por VIH)
- doxazosina (usada no tratamento da tensão arterial elevada ou de problemas da próstata)
- nefazodona (usada para tratar a depressão)
- cetoconazol (exceto quando usado em champô), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (medicamentos usados em infeções fúngicas)
- amiodarona (para controlar os batimentos cardíacos)
- ciclosporina (usada para prevenir a rejeição de órgãos após um transplante), diltiazem, verapamilo (para o tratamento da tensão arterial elevada ou de problemas específicos do coração)
- prostaciclina e medicamentos semelhantes, tais como epoprostenol e iloprost (usados no tratamento de HAP, cicatrizes nos pulmões e artérias obstruídas)

Yuvanci com alimentos e álcool

Se estiver a tomar piperina como suplemento alimentar, isto pode alterar a forma como o organismo responde a alguns medicamentos, incluindo Yuvanci. Fale com o seu médico ou farmacêutico se for o caso.

Beber álcool pode baixar temporariamente a tensão arterial. Se tomou ou estiver a planear tomar Yuvanci, evite beber em excesso (mais de 5 unidades de álcool), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas ao levantar-se.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Yuvanci não pode ser tomado durante a gravidez, dado que pode ser prejudicial ao feto. Veja a secção 2 “Não tome Yuvanci”.

- Se lhe for possível engravidar, use um método contraceutivo fiável enquanto estiver a tomar Yuvanci. Fale com o seu médico sobre os métodos contraceptivos.
- Não tome Yuvanci se está grávida ou se planeia engravidar.
- Se engravidar ou pensa que pode estar grávida enquanto estiver a tomar Yuvanci ou pouco depois de parar de tomar Yuvanci (até 1 mês), **contacte imediatamente o seu médico.**

Se é uma mulher que pode engravidar, o seu médico irá pedir-lhe para fazer um teste de gravidez antes de começar a tomar Yuvanci e regularmente (uma vez por mês) enquanto estiver a tomar Yuvanci.

Não se sabe se Yuvanci passa para o leite materno. Não amamente enquanto estiver a tomar Yuvanci. Fale com o seu médico se estiver a planear amamentar. Veja a secção 2 “Não tome Yuvanci”.

Fertilidade

Yuvanci pode diminuir a contagem dos espermatozoides nos homens. Fale com o seu médico se estiver a planear ter filhos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Yuvanci pode causar efeitos indesejáveis, tais como cefaleias e tensão arterial baixa (listados na secção 4), e os sintomas da sua hipertensão arterial pulmonar podem também reduzir a sua capacidade de conduzir. Verifique cuidadosamente como reage a Yuvanci antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Yuvanci contém lactose mono-hidratada e sódio

- Yuvanci contém lactose mono-hidratada. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Yuvanci

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Yuvanci é de um comprimido de 10 mg/40 mg uma vez por dia. Em algumas situações, o seu médico pode decidir começar com uma dose mais baixa, de 10 mg/20 mg, uma vez por dia. Isto permite que o seu corpo se adapte ao novo medicamento. Se esta for tolerada, o seu médico irá então aumentar a sua dose para a dose de um comprimido de 10 mg/40 mg uma vez por dia.

Engula o comprimido inteiro, com um copo de água. Não mastigue nem parta o comprimido. Pode tomar Yuvanci com ou sem alimentos. Deve tomar o comprimido à mesma hora todos os dias.

Se tomar mais Yuvanci do que deveria

Consulte o seu médico ou farmacêutico imediatamente. Poderá sentir qualquer um dos efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar Yuvanci

Caso se tenha esquecido de tomar Yuvanci, tome uma dose assim que se lembrar, continuando depois a tomar os comprimidos à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Yuvanci

Yuvanci é um tratamento que terá de tomar de forma continuada para controlar a sua HAP. Não pare de tomar Yuvanci, a não ser que tenha combinado isso com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis que a seguir se apresentam foram observados com Yuvanci ou previamente notificados com as substâncias ativas (macitentanato ou tadalafila) de Yuvanci, podendo ocorrer também com Yuvanci.

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis seguintes, pare de utilizar o medicamento e procure ajuda médica imediata:

- reações alérgicas graves (podem afetar até 1 em 10 pessoas).
 - Os sintomas incluem inchaço à volta dos olhos, do rosto, dos lábios, da língua ou da garganta, que podem colocar a vida em risco se o inchaço da garganta bloquear as vias aéreas. Se tiver algum destes sintomas durante o tratamento com Yuvanci, procure assistência médica imediata.
- dor no peito (pode afetar até 1 em 10 pessoas).
 - se tiver dor no peito durante o tratamento com Yuvanci, procure assistência médica imediata. Não use nitratos para tratar os seus sintomas.
- priapismo, uma ereção prolongada e possivelmente dolorosa que pode ocorrer sem estimulação sexual (pode afetar até 1 em 100 pessoas).
 - Se tiver uma ereção que dure mais de 4 horas durante o tratamento com Yuvanci, procure assistência médica imediata.
- perda súbita de visão ou visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão. (Não se sabe com que frequência as pessoas podem ser afetadas por estes efeitos indesejáveis).
 - Se tiver estes efeitos indesejáveis durante o tratamento com Yuvanci, procure assistência médica imediata.

Outros efeitos indesejáveis incluem

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- Edema/retenção de líquidos (inchaço), principalmente dos tornozelos e dos pés
- Cefaleias
- Anemia (número reduzido de glóbulos vermelhos) ou redução da hemoglobina (a proteína dos glóbulos vermelhos que transporta o oxigénio pelo corpo)
- Náuseas (sensação de enjoo)
- Dispepsia (indigestão)
- Dor abdominal (dor de barriga)
- Mal-estar abdominal
- Nasofaringite (inflamação da garganta e do nariz)
- Bronquite (inflamação das vias aéreas)
- Mialgia (dores musculares)
- Dor nas costas
- Dor nas pernas e nos braços
- Rubor (vermelhidão da pele)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Vômitos (sentir-se maldisposto)
- Doença do refluxo gastroesofágico (refluxo gástrico)
- Síncope (desmaio)
- Enxaqueca
- Gripe
- Infecção do trato urinário (infecção das partes do corpo que recolhem e eliminam a urina)
- Infecção das vias respiratórias (infecção do sistema respiratório, infecção do peito ou do nariz, dos seios nasais ou da garganta, uma constipação)
- Faringite (inflamação da garganta)
- Epistaxe (sangramento do nariz)

- Palpitações (um batimento cardíaco forte que pode ser rápido ou irregular)
- Taquicardia (batimento cardíaco rápido)
- Níveis aumentados de enzimas do fígado, observados em análises ao sangue
- Leucopenia (níveis reduzidos de glóbulos brancos)
- Trombocitopenia (níveis reduzidos de plaquetas, componentes que ajudam o sangue a coagular, no sangue)
- Hipotensão (tensão arterial baixa)
- Visão turva
- Aumento da hemorragia uterina (relacionada com o útero)
- Erupção na pele
- Hipersensibilidade (reações alérgicas), incluindo comichão

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Convulsões
- Amnésia transitória (perda de memória passageira)
- Morte cardíaca súbita (quando o coração para de bater inesperadamente, levando à perda de consciência e à morte)
- Urticária
- Hiperidrose (sudação excessiva)
- Hemorragia peniana (hemorragia do pênis)
- Hematospermia (sangue no sêmen e/ou na urina)
- Acufenos (zumbidos nos ouvidos)
- Hematúria (sangue na urina)

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada)

- Acidente vascular cerebral (AVC)
- Enfarte do miocárdio (ataque cardíaco)
- Angina de peito instável (dor no peito)
- Arritmia ventricular (ritmo cardíaco anormal que se origina nas cavidades inferiores do coração)
- Síndrome de Stevens-Johnson (erupção cutânea grave com bolhas e descamação da pele, principalmente à volta da boca, do nariz, dos olhos e dos genitais)
- Dermatite esfoliativa (descamação ou esfoliação da pele)
- Oclusão vascular da retina (coágulo sanguíneo nos vasos sanguíneos do olho, o que pode provocar visão turva ou cegueira)
- Defeito no campo visual
- Perda súbita de audição

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Yuvanci

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Yuvanci

As substâncias ativas são macitentano e tadalafil.

Cada comprimido revestido por película de 10 mg/20 mg contém 10 mg de macitentano e 20 mg de tadalafil.

Cada comprimido revestido por película de 10 mg/40 mg contém 10 mg de macitentano e 40 mg de tadalafil.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido

Hidroxipropilcelulose

Hidroxipropilcelulose de baixa substituição (E463a)

Lactose mono-hidratada (ver secção 2, Yuvanci contém lactose)

Estearato de magnésio (E470b)

Celulose microcristalina (E460i)

Polissorbato 80 (E433)

Povidona (E1201)

Amido glicolato de sódio (ver secção 2, Yuvanci contém sódio)

Laurilsulfato de sódio

Revestimento

Hipromelose

Lactose mono-hidratada

Dióxido de titânio (E171)

Triacetina (E1518)

Talco (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película também contém óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Yuvanci e conteúdo da embalagem

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos cor-de-rosa, oblongos, com a gravação “MT” num dos lados e “1020” no outro lado. Yuvanci 10 mg/20 mg é fornecido na forma de 30 × 1 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio perfurados de dose unitária com dessecante incluído.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos brancos a esbranquiçados, oblongos, com a gravação “MT” num dos lados e “1040” no outro lado. Yuvanci 10 mg/40 mg é fornecido na forma de 30 × 1 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio perfurados de dose unitária com dessecante incluído.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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: 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>