

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimate filmate

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține macitentan 10 mg și tadalafil 20 mg.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține macitentan 10 mg și tadalafil 40 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/20 mg conține aproximativ 147 mg de lactoză (sub formă de lactoză monohidrat).

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/40 mg conține aproximativ 253 mg de lactoză (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz, alungite, 13 mm × 6 mm, marcate cu „1020” pe o parte și „MT” pe cealaltă parte.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, alungite, 15 mm × 7 mm, marcate cu „1040” pe o parte și „MT” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Yuvanci este indicat ca terapie de substituție pentru tratamentul pe termen lung al pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară (HTAP) cu clasa funcțională II și III conform clasificării OMS, care primesc deja tratament cu macitentan și tadalafil administrate concomitent sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat doar de către un medic cu experiență în tratarea HTAP.

Doze

Doza recomandată de Yuvanci este de un comprimat de 10 mg/40 mg o dată pe zi, administrat oral.

- Pentru pacienții tratați în prezent cu macitentan 10 mg și tadalafil 40 mg sub formă de comprimate separate, utilizați un comprimat de Yuvanci de 10 mg/40 mg.
- Pentru pacienții tratați în prezent cu macitentan 10 mg și tadalafil 20 mg sub formă de comprimate separate, utilizați un comprimat de Yuvanci 10 mg/20 mg. Doza poate fi crescută la 10/40 mg o dată pe zi, în funcție de tolerabilitate.

Yuvanci trebuie administrat zilnic, aproximativ la aceeași oră.

Omiterea dozei

Dacă pacientul omite o doză de Yuvanci, acesta trebuie să o ia cât mai curând posibil și apoi să ia următoarea doză la ora obișnuită. Pacientul nu trebuie să ia două doze în același timp dacă a fost omisă o doză.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă utilizarea Yuvanci la pacienții care fac dializă sau la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Yuvanci este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, cu sau fără ciroză (Clasa Child-Pugh C), sau cu valori crescute semnificative din punct de vedere clinic ale aminotransferazelor hepatice mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale ($> 3 \times \text{LSVN}$) (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa Child-Pugh A sau B) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Yuvanci la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost studiate. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele filmate nu pot fi sparte și trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente. Impactul spargerii sau zdrobirii nu a fost investigat.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la oricare dintre substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infarct miocardic acut, apărut în ultimele 90 de zile.
- Sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Femei aflate la vârsta fertilă care nu folosesc metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă, cu sau fără ciroză (Clasa Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

- Valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice (aspartat aminotransferaze (AST) și/sau alanin aminotransferaze (ALT) $> 3 \times \text{LSVN}$) (vezi pct. 4.2 și 4.4).
- Hipotensiune arterială severă ($< 90/50$ mm Hg).
- Administrarea concomitentă de nitrați sau stimulatori ai guanilat ciclazei (cum este riociguat, vezi pct. 4.5).
- Pacienți cu antecedente de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Funcția hepatică

Creșterea valorilor aminotransferazelor hepatice (AST și ALT) a fost asociată cu HTAP și cu antagoniștii receptorilor de endotelină (ERA) (vezi pct. 4.8). Yuvanci este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, cu sau fără ciroză (Clasa Child-Pugh C), sau cu valori crescute ale aminotransferazelor hepatice mai mari de 3 ori limita superioară a valorilor normale ($> 3 \times \text{LSVN}$). Testele enzimelor hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Yuvanci (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Pacienții trebuie monitorizați în vederea detectării semnelor de leziuni hepatice și se recomandă monitorizarea lunară a valorilor ALT și AST. Dacă intervin creșteri persistente, inexplicabile, relevante din punct de vedere clinic, ale aminotransferazei sau dacă aceste creșteri sunt însoțite de o creștere a bilirubinei $> 2 \times \text{LSVN}$ sau de simptome clinice de afectare hepatică (de exemplu icter), tratamentul cu Yuvanci trebuie întrerupt.

La pacienții care nu au prezentat simptome clinice de afectare hepatică, reinițierea tratamentului cu Yuvanci poate fi avută în vedere după revenirea nivelurilor enzimelor hepatice în intervalul de valori normale. Se recomandă consultul unui specialist hepatolog.

Utilizarea la femei aflate la vârstă fertilă

Tratamentul cu Yuvanci trebuie inițiat la femeile aflate la vârstă fertilă numai după ce absența sarcinii a fost verificată, a fost asigurată o consiliere adecvată privind contracepția și în condițiile în care sunt folosite metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3 și 4.6). Femeile nu trebuie să rămână însărcinate timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu Yuvanci. Se recomandă efectuarea lunară a testelor de sarcină în timpul tratamentului cu Yuvanci pentru a permite detectarea precoce a sarcinii.

Concentrația hemoglobinei

Scăderea concentrațiilor de hemoglobină a fost asociată cu antagoniștii receptorilor de endotelină (ERA), inclusiv macitentan (vezi pct. 4.8). În studiile controlate cu placebo, scăderile concentrației de hemoglobină asociate macitentanului nu au fost progresive, s-au stabilizat după primele 4-12 săptămâni de tratament și au rămas stabile în cursul tratamentului cronic. Au fost raportate cazuri de anemie care au necesitat transfuzie de masă eritocitară asociate cu macitentan și alte ERA. Inițierea tratamentului cu Yuvanci nu este recomandată la pacienții cu anemie severă. Se recomandă măsurarea concentrațiilor de hemoglobină înainte de inițierea tratamentului cu Yuvanci și repetarea testelor în cursul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Boala veno-ocluzivă pulmonară

Au fost raportate cazuri de edem pulmonar în cazul utilizării vasodilatatoarelor (în principal prostaciline) la pacienții cu boală veno-ocluzivă pulmonară. În consecință, dacă apar semne de edem pulmonar la pacienții cu HTAP aflați sub tratament cu Yuvanci, trebuie să fie luată în considerare posibilitatea prezenței bolii veno-ocluzive pulmonare. Deoarece nu există date clinice privind administrarea de Yuvanci la pacienții cu boală veno-ocluzivă, nu se recomandă administrarea de Yuvanci la acești pacienți.

Tulburări de vedere

Au fost raportate tulburări de vedere, inclusiv corioretinopatie seroasă centrală (CSCR) și cazuri de NOAIN în legătură cu administrarea tadalafil și a altor inhibitori ai PDE5. Majoritatea cazurilor de CSCR s-au remis spontan după oprirea administrării de tadalafil. În ceea ce privește NOAIN, analizarea datelor observaționale sugerează un risc crescut al instalării neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) acute la bărbați cu disfuncție erectilă, după expunerea la tadalafil sau la alt inhibitor de PDE5. Toți pacienții tratați cu Yuvanci trebuie informați că, în cazul unei tulburări bruște de vedere, al afectării acuității vizuale și/sau al distorsiunii vizuale, trebuie să întrerupă administrarea Yuvanci și să consulte imediat un medic (vezi pct. 4.3). Pacienții cu boli degenerative retiniene ereditare cunoscute, inclusiv cei cu retinită pigmentară, nu au fost incluși în studiile clinice, iar utilizarea la acești pacienți nu este recomandată.

Reducere sau pierdere subită a auzului

Au fost raportate cazuri de pierdere subită a auzului după administrarea de tadalafil. Deși au existat și alți factori de risc în unele cazuri (precum vârsta, diabet zaharat, hipertensiune arterială, antecedente medicale de pierdere ale auzului și tulburări ale țesutului conjunctiv asociate), pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat consult medical în cazul reducerii sau pierderii bruște a auzului.

Priapismul și deformările anatomice ale penisului

Priapismul a fost raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai PDE5. Pacienții care au erecții cu durata de 4 ore sau mai mult trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, se pot produce leziuni ale țesutului penian și pierderea permanentă a potenței. Yuvanci trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angulația, fibroza cavernoasă sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care predispun la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

Insuficiență renală

Nu există date privind utilizarea Yuvanci la pacienții care fac dializă, prin urmare, Yuvanci nu este recomandat la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea Yuvanci la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pacienții cu insuficiență renală pot prezenta un risc mai mare de hipotensiune arterială și de anemie în timpul tratamentului cu macitentan. Prin urmare, monitorizarea tensiunii arteriale și a hemoglobinei trebuie luată în considerare în timpul utilizării cu Yuvanci.

Interacțiuni

Utilizarea Yuvanci trebuie evitată la pacienții care utilizează cronic inductori potenți ai CYP3A4 și nu este recomandată la pacienții care utilizează concomitent inhibitori potenți ai CYP3A4. Este necesară prudență atunci când Yuvanci este administrat concomitent atât cu un inhibitor moderat de CYP3A4, cât și cu un inhibitor de CYP2C9 (vezi pct. 4.5).

Afecțiuni cardiovasculare

Utilizarea Yuvanci nu este recomandată la pacienții cu oricare dintre următoarele afecțiuni cardiovasculare, deoarece nu există date clinice.

- boală a valvei aortice și mitrale, semnificativă clinic
- constricție pericardică
- cardiomiopatie restrictivă sau congestivă
- disfuncție ventriculară stângă semnificativă
- aritmii care pun viața în pericol
- boală arterială coronariană simptomatică
- hipertensiune arterială necontrolată.

Tadalafilul are efecte vasodilatatoare sistemice, care pot determina scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale. Medicii trebuie să evalueze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni concomitente, cum sunt obstrucția căii de ejecție a ventriculului stâng, depleția volemică, hipotensiunea arterială de etiologie vegetativă sau hipotensiune arterială de repaus, pot fi afectați în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare.

La unii dintre pacienții care utilizează blocante alfa₁, administrarea concomitentă de tadalafil poate determina hipotensiune arterială simptomatică. Prin urmare, administrarea concomitentă de Yuvanci cu doxazosin nu este recomandată.

În perioada dublu-orb a studiului A DUE, au fost raportate evenimente de insuficiență cardiacă (n=4) în decurs de o lună de la inițierea tratamentului cu Yuvanci la pacienții cu vârsta peste 65 de ani care nu au fost tratați anterior cu medicamente specifice HTAP. Două cazuri din patru s-au rezolvat în timpul tratamentului, în timp ce în celelalte două cazuri tratamentul a fost întrerupt din cauza altor evenimente adverse [un diagnostic recent stabilit de boală veno-ocluzivă pulmonară (factor de excludere, conform protocolului de studiu) și anemie].

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Yuvanci conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Efectele altor medicamente asupra Yuvanci

Inductori puternici ai CYP3A4

Inductorii potenți ai CYP3A4, inclusiv rifampicină, sunătoare, carbamazepină și fenitoină reduc eficacitatea Yuvanci. Administrarea concomitentă de Yuvanci trebuie evitată.

Tratamentul concomitent cu rifampicină (600 mg pe zi) a redus expunerea la macitentan la starea de echilibru cu 79%, dar nu a afectat expunerea la metabolitul activ.

Administrarea concomitentă de rifampicină (600 mg pe zi) a redus ASC a tadalafilului cu 88% și C_{max} cu 46%, față de valorile ASC și ale C_{max} observate în cazul monoterapiei cu tadalafil (10 mg).

Inhibitori puternici ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de Yuvanci cu inhibitori puternici ai CYP3A4 precum itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă, ritonavir și saquinavir nu este recomandată.

În prezența ketoconazolului (400 mg o dată pe zi), expunerea la macitentan a crescut de aproximativ 2 ori. Expunerea la metabolitul activ al macitentanului a fost redusă cu 26%.

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg pe zi) a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (10 mg) administrat în doză unică (ASC) și C_{max} cu 15%, față de valorile ASC și ale C_{max} observate în cazul monoterapiei cu tadalafil.

Administrarea concomitentă de ketoconazol (400 mg pe zi) a crescut de 4 ori expunerea la tadalafil (20 mg) administrat în doză unică (ASC) și C_{max} cu 22%.

Administrarea concomitentă de ritonavir (200 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg), fără modificarea C_{max} .

Administrarea concomitentă de ritonavir (500 mg sau 600 mg de două ori pe zi) a crescut cu 32% expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg) și a scăzut C_{max} cu 30%.

Inhibitori moderați duali ai CYP3A4 și CYP2C9

Trebuie procedat cu precauție în cazul în care Yuvanci este administrat concomitent cu inhibitori duali moderați ai CYP3A4 și CYP2C9 (de exemplu, fluconazol și amiodaronă).

Fluconazol 400 mg pe zi, un inhibitor moderat dual al CYP3A4 și al CYP2C9, poate crește expunerea la macitentan de aproximativ 3,8 ori, folosind modelul farmacocinetic cu bază fiziologică (PBPK). Cu toate acestea, nu au existat modificări relevante clinic ale expunerii la metabolitul activ al macitentan. Trebuie avute în vedere incertitudinile cu privire la aceste modele.

Administrarea concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A4 și inhibitori moderați ai CYP2C9

Trebuie procedat cu precauție în cazul în care Yuvanci este administrat concomitent atât cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, ciprofloxacina, ciclosporină, diltiazem, eritromicină, verapamil), cât și cu un inhibitor moderat al CYP2C9 (de exemplu, miconazol, piperină).

Administrarea concomitentă de inhibitori moderați ai CYP3A

Tratamentul concomitent cu ciclosporină A (100 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP3A4 și OATP, nu a afectat expunerea la macitentan și metabolitul său activ, în starea de echilibru, într-o măsură relevantă clinic în studiile *in vivo*.

Efectele Yuvanci asupra altor medicamente

Contraceptive orale

În studiile *in vivo*, macitentan 10 mg o dată pe zi nu a afectat farmacocinetica unui contraceptiv oral (noretisteron 1 mg și etinilestradiol 35 μ g). La starea de echilibru, tadalafilul (40 mg o dată pe zi) a crescut expunerea (ASC) la etinilestradiol cu 26% și C_{max} cu 70%, față de administrarea contraceptivului oral în asociere cu placebo. Nu a existat un efect semnificativ statistic al tadalafilului asupra levonorgestrelului, ceea ce sugerează că efectul asupra etinilestradiolului este determinat de inhibarea acțiunii de sulfatare de către tadalafil. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă, cu toate acestea, metodele contraceptive sigure sunt obligatorii pentru utilizatorii de Yuvanci (vezi pct. 4.6).

Terbutalină

O creștere a ASC și a C_{max} , similară celei observate pentru etinilestradiol, poate fi așteptată și la administrarea orală concomitentă a terbutalinei, determinată probabil de inhibarea acțiunii de sulfatare de către tadalafil. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă.

Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu teofilină)

Când tadalafil 10 mg a fost administrat concomitent cu teofilină (inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei), nu s-a evidențiat nicio interacțiune farmacocinetică. Singurul efect farmacodinamic a fost o mică creștere a frecvenței cardiace (3,5 bpm).

Substraturi ale CYP2C9 (de exemplu R-warfarină)

Macitentan administrat în doze multiple de 10 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la S-warfarină (substrat al CYP2C9) sau R-warfarină (substrat al CYP3A4) după o doză unică de 25 mg warfarină. Efectul farmacodinamic al warfarinei asupra raportului internațional normalizat (INR) nu a fost afectat de macitentan. Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ nu a fost afectată de warfarină. Administrarea concomitentă de tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a avut efect semnificativ clinic asupra expunerii (ASC) la S-warfarină sau R-warfarină și nici nu a influențat modificările timpului de protrombină induse de warfarină și nu a potențat creșterea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic.

Substraturi ale glicoproteinei P (de exemplu digoxină)

Administrarea concomitentă de tadalafil (40 mg o dată pe zi) nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii digoxinei (substrat pentru gp-P).

Medicamente substrat al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP):

În studiile *in vivo*, administrarea de macitentan 10 mg o dată pe zi nu a afectat farmacocinetica unui medicament substrat BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatină 10 mg).

Interacțiuni farmacodinamice

Nitrați

În studiile clinice, administrarea concomitentă de tadalafil (5 mg, 10 mg și 20 mg) a intensificat efectele hipotensive ale nitraților. Această interacțiune a persistat pentru mai mult de 24 ore și nu a mai putut fi detectată la 48 ore de la ultima doză de tadalafil. De aceea, administrarea de Yuvanci la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic, precum nitroglicerina, izosorbidul și nitratul de amil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Riociguat

În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensoare ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv tadalafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Antihipertensive (inclusiv blocante ale canalelor de calciu)

Administrarea concomitentă de doxazosină (4 și 8 mg zilnic) și tadalafil (5 mg în doză zilnică și 20 mg ca doză unică) crește în mod semnificativ efectul hipotensor al acestui alfa-blocant. Acest efect durează cel puțin douăsprezece ore și poate fi simptomatic, incluzând sincopă. Prin urmare, această administrare concomitentă nu este recomandată.

În studiile de interacțiune efectuate la un număr limitat de voluntari sănătoși, aceste efecte nu au fost raportate în cazul utilizării concomitente cu alfuzosin sau cu tamsulosin.

La pacienții care utilizează concomitent medicamente antihipertensive, administrarea de tadalafil 20 mg poate să inducă o scădere a tensiunii arteriale, care în general (cu excepția doxazosinei - vezi mai sus), este minoră și puțin probabil relevantă clinic.

Alcool etilic

Concentrațiile plasmatice ale alcoolului etilic nu au fost afectate în cazul administrării concomitente de tadalafil (10 mg sau 20 mg). În plus, nu s-au constatat modificări ale concentrației plasmatice a tadalafilului după administrarea concomitentă de alcool etilic. Administrarea de tadalafil (20 mg) nu a crescut valoarea medie a scăderilor tensiunii arteriale induse de alcoolul etilic (0,7 g/kg sau aproximativ 180 ml alcool 40% [vodcă] pentru un bărbat de 80 kg) dar, la unii subiecți, s-au observat amețeală în ortostatism și hipotensiune arterială ortostatică. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste potențiale reacții adverse. Efectul alcoolului etilic asupra funcției cognitive nu a fost crescut de tadalafil (10 mg).

Prostaciclina și analogii săi, cum ar fi epoprostenol sau iloprost

Eficacitatea și siguranța administrării concomitente a tadalafil cu prostaciclina sau analogii săi nu au fost evaluate în studii clinice controlate. De aceea, se recomandă prudență în utilizarea acestei asocieri.

Tratamente pentru disfuncția erectilă

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafil cu alți inhibitori ai PDE5 sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă nu au fost studiate. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze Yuvanci împreună cu aceste medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil / Contracepția la bărbați și femei

Tratamentul cu Yuvanci trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă numai după ce absența sarcinii a fost verificată, a fost asigurată o consiliere adecvată privind contracepția și în condițiile în care sunt folosite metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3 și 4.4). Femeile nu trebuie să rămână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu Yuvanci. Se recomandă efectuarea lunară a testului de sarcină în timpul tratamentului cu Yuvanci pentru a permite detectarea precoce a sarcinii.

Yuvanci este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea Yuvanci la femeile gravide.

Nu există date cu privire la utilizarea macitentan la femeile gravide. Studiile efectuate cu macitentan la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om rămâne necunoscut.

Există date limitate privind utilizarea tadalafil la femeile gravide.

Yuvanci este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă substanțele active ale Yuvanci se excretă în laptele matern uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția macitentanului în lapte. Riscul asupra copilului alăptat nu poate fi exclus.

Yuvanci este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea masculină

A fost observată dezvoltarea atrofiei tubilor testiculari la animalele de sex masculin după tratamentul cu macitentan (vezi pct. 5.3). S-a observat o scădere a numărului de spermatozoizi la pacienții tratați cu ERA. Macitentan, ca și alte ERA, poate avea un efect advers asupra spermatogenezei la bărbați.

Două studii clinice cu tadalafil nu au sugerat afectarea fertilității la om, deși la unii bărbați a fost observată reducerea concentrației spermei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Yuvanci are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot apărea reacții adverse (de exemplu cefalee, hipotensiune arterială), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). Înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, pacienții trebuie să știe cum reacționează la Yuvanci.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate (care au apărut la pacienții tratați cu Yuvanci) din datele combinate ale studiului dublu-orb/în regim deschis A DUE, au fost anemie/scăderea hemoglobinei (22,2%), edem/retenție de lichide (17,3%) și cefalee (14,1%). În acest studiu, cel mai frecvent eveniment advers a fost anemia (1,1% sau 2 pacienți), urmat de palpitații, hipotensiune, sângerări intermenstruale, edem/retenție de lichide și gripă, fiecare fiind raportat la 1 pacient (0,5%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe datele obținute pentru Yuvanci și pe profilul de siguranță cunoscut al componentelor individuale macitentan și tadalafil.

Datele privind siguranța pentru Yuvanci au fost obținute dintr-un studiu clinic de fază 3, dublu-orb, controlat activ (A DUE) și un studiu de extensie în regim deschis la pacienții cu HTAP. Numărul total de pacienți cărora li s-a administrat Yuvanci a fost de 185 de pacienți, cu o expunere medie la Yuvanci de 59,9 săptămâni.

Reacțiile adverse cunoscute pentru macitentan și tadalafil, care nu au fost observate în studiul A DUE, sunt prezentate mai jos în Tabelul 1 pe baza informațiilor de prescriere pentru componentele individuale macitentan și tadalafil.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele de apariție sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse la pacienții cu HTAP tratați cu Yuvanci, macitentan și/sau tadalafil

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență^a
Infecții și infestări	Bronșită ^b	Foarte frecvente
	Gripă	Frecvente
	Infecția tractului urinar	Frecvente
	Infecția tractului respirator superior	Frecvente
	Faringită ^b	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie/scăderea concentrației hemoglobinei ^c	Foarte frecvente
	Leucopenie	Frecvente
	Trombocitopenie ^a	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ^a (inclusiv prurit ^d)	Frecvente
	Angioedem ^a	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Sincopă	Foarte frecvente
	Migrenă ^a	Frecvente
	Convulsii ^e	Mai puțin frecvente
	Amnezie tranzitorie ^e	Mai puțin frecvente
	Accident vascular cerebral ^e (inclusiv evenimente hemoragice)	Necunoscute ^f
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Frecvente

	Neuropatie optică anterioară ischemică nonarteritică (NOAIN) ^e	Necunoscute ^f
	Ocluzie vasculară retiniană ^e	Necunoscute ^f
	Defect de câmp vizual ^e	Necunoscute ^f
	Corioretinopatie seroasă centrală ^e	Necunoscute ^f
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus ^e	Mai puțin frecvente
	Pierdere bruscă a auzului ^e	Necunoscute ^f
Tulburări cardiace	Palpitații	Frecvente
	Tahicardie ^a	Frecvente
	Moarte subită de origine cardiacă ^e	Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic ^e	Necunoscute ^f
	Angină pectorală instabilă ^e	Necunoscute ^f
	Aritmie ventriculară ^e	Necunoscute ^f
Tulburări vasculare	Hiperemie ^{a,g}	Foarte frecvente
	Hipotensiune	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rinofaringită ^a (inclusiv congestie nazală, congestie sinusală și rinită)	Foarte frecvente
	Epistaxis	Frecvente
Tulburări gastrointestinale	Greață ^a	Foarte frecvente
	Dispepsie ^a	Foarte frecvente
	Disconfort abdominal ^a	Foarte frecvente
	Durere abdominală ^a	Foarte frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Boală de reflux gastroesofagian	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale concentrațiilor transaminazelor	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată	Frecvente
	Urticarie ^e	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză ^e	Mai puțin frecvente
	Sindromul Stevens-Johnson ^e	Necunoscute ^f
	Dermatită exfoliativă ^e	Necunoscute ^f
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgie ^a	Foarte frecvente
	Durere de spate ^a	Foarte frecvente
	Dureri la nivelul extremităților ^a	Foarte frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Hematurie ^e	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Sângerări uterine crescute ^h	Frecvente
	Priapism ^e	Mai puțin frecvente
	Hemoragie la nivelul penisului ^e	Mai puțin frecvente
	Hemospermie ^e	Mai puțin frecvente
	Erecții prelungite ^e	Necunoscute ^f
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem ⁱ	Foarte frecvente
	Retenție de lichide ⁱ	Foarte frecvente

	Umflarea feței	Frecvente
	Durere în piept	Frecvente
^a Atunci când s-a observat aceeași reacție adversă la mai multe medicamente (adică macitentan, tadalafil și Yuvanci), se prezintă categoria care reprezintă cea mai mare frecvență. ^b Nu s-a observat la administrarea de Yuvanci în datele studiului dublu-orb, dar s-a raportat în cazul monoterapiei cu macitentan. ^c Include anemia, anemia feriprivă, anemia de boală cronică, scăderea hemoglobinei, anemia normocromică, pancitopenia, anemia ca urmare a pierderii de sânge și mielofibroza. ^d Pruritul a fost observat la administrarea de macitentan, în categoria mai puțin frecvente. ^e Nu s-a observat la administrarea de Yuvanci în datele studiului dublu-orb, dar s-a raportat în cazul monoterapiei cu tadalafil. ^f Evenimente ce nu au fost raportate în studiile pre-autorizare și nu pot fi estimate din datele disponibile. Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile. ^g Include hiperemia și bufeurile de căldură. ^h Include sângerările menstruale abundente, sângerările intermenstruale, polimenoragia și hemoragia vaginală. La femei, frecvență bazată pe expunere. ⁱ Include edemul periferic, umflarea periferică, edemul generalizat, umflarea, edemul măduvei osoase, retenția de lichide, tumefierea articulară, edemul, hipervolemia și efuziunea pericardică.		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipotensiune arterială

Hipotensiunea arterială a fost asociată cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În perioada dublu-orb a studiului A DUE cu Yuvanci la pacienții cu HTAP, incidența hipotensiunii arteriale a fost de 7,5% la pacienții tratați cu Yuvanci; nu au fost raportate evenimente de hipotensiune arterială la grupurile tratate cu macitentan și tadalafil în monoterapie. Incidența hipotensiunii pentru Yuvanci în studiul combinat dublu-orb / în regim deschis a fost de 6,5%.

În cadrul studiului SERAPHIN, un studiu dublu-orb, pe termen lung, privind utilizarea macitentan la pacienții cu HTAP, hipotensiunea arterială a fost raportată la 7,0% și 4,4% dintre pacienții din brațele tratate cu macitentan 10 mg în monoterapie, respectiv cu placebo.

Edem retenție de lichide

Edemul retenția de lichide a fost asociat cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În perioada dublu-orb a studiului A DUE cu Yuvanci la pacienții cu HTAP, incidența edemului retenției de lichide a fost de 20,6%, 14,3% și 15,9% la pacienții tratați cu Yuvanci, respectiv la grupurile tratate cu macitentan și tadalafil. Incidența edemului retenției de lichide pentru Yuvanci în studiul combinat dublu-orb / în regim deschis a fost de 17,3%.

În cadrul studiului SERAPHIN, incidența evenimentelor adverse manifestate prin edem în brațele de tratament cu macitentan 10 mg în monoterapie și placebo a fost de 21,9%, respectiv, 20,5%.

Anomalii ale rezultatelor de laborator

Aminotransferazele hepatice

În perioada dublu-orb a studiului A DUE cu Yuvanci la pacienții cu HTAP, incidența cazurilor de creștere a aminotransferazei $\geq 3 \times \text{LSVN}$ a fost de 1,0% în brațul de tratament cu Yuvanci, respectiv de 4,5% în brațul de tratament cu tadalafil. Nu a fost raportată nicio creștere a aminotransferazei $\geq 3 \times \text{LSVN}$ în brațul de tratament cu macitentan. Incidența valorilor crescute ale aminotransferazelor $\geq 3 \times \text{LSVN}$ a fost de 3,4%, iar incidența valorilor crescute ale aminotransferazelor $\geq 8 \times \text{LSVN}$ în faza combinată dublu-orb/în regim deschis a fost de 1,1% pentru Yuvanci.

În cadrul studiului SERAPHIN, incidența cazurilor de creștere a aminotransferazei (ALT/AST) $> 3 \times \text{LSVN}$ a fost de 3,4% pentru macitentan 10 mg în monoterapie și 4,5% pentru placebo. Creșterile $> 5 \times \text{LSVN}$ au apărut la 2,5% dintre pacienții tratați cu macitentan 10 mg în monoterapie față de 2% în cazul pacienților tratați cu placebo.

Scăderea hemoglobinei și anemia

În perioada dublu-orb a studiului A DUE cu Yuvanci la pacienții cu HTAP, incidența anemiei a fost de 18,7%, 2,9% și 2,3% la pacienții tratați cu Yuvanci, respectiv la brațele de tratament cu macitentan și tadalafil. Scăderea medie față de momentul inițial a concentrației hemoglobinei în săptămâna 16 a fost mai mare în grupul Yuvanci comparativ cu macitentan și tadalafil: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) și 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) în brațul de tratament cu Yuvanci, respectiv în brațele de tratament cu macitentan și tadalafil. În faza combinată dublu-orb/în regim deschis a studiului, tratamentul cu Yuvanci a fost asociat cu o scădere a concentrației medii de hemoglobină de 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) din momentul inițial până în săptămâna 47 (106 pacienți).

În cadrul studiului SERAPHIN, monoterapia cu macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere medie a hemoglobinei de 1 g/dl (0,69 mmol/l) comparativ cu placebo.

Leucocite

În perioada dublu-orb a studiului A DUE cu Yuvanci la pacienții cu HTAP, scăderea medie față de momentul inițial a numărului de leucocite în săptămâna 16 a fost mai mare în brațul de tratament cu Yuvanci, comparativ cu macitentan și tadalafil: $1,4 \times 10^9/l$ în brațul de tratament cu Yuvanci și $0,5 \times 10^9/l$ în brațele de tratament cu macitentan și tadalafil. În faza combinată dublu-orb/în regim deschis a studiului, tratamentul cu Yuvanci a fost asociat cu o scădere a numărului mediu de leucocite de $1,2 \times 10^9/l$ din momentul inițial până în săptămâna 47 (106 pacienți).

În cadrul studiului SERAPHIN, monoterapia cu macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de leucocite față de momentul inițial de $0,7 \times 10^9/l$, comparativ cu nicio schimbare în cazul pacienților tratați cu placebo.

Trombocite

În perioada dublu-orb a studiului A DUE cu Yuvanci la pacienții cu HTAP, scăderea medie față de momentul inițial a numărului de trombocite în săptămâna 16 în brațul de tratament cu Yuvanci a fost de $16,2 \times 10^9/l$, comparativ cu $19,3 \times 10^9/l$ și $5,6 \times 10^9/l$ în brațele de tratament cu macitentan, respectiv cu tadalafil. În faza combinată dublu-orb/în regim deschis a studiului, tratamentul cu Yuvanci a fost asociat cu o scădere a numărului mediu de trombocite de $16,6 \times 10^9/l$ din momentul inițial până în săptămâna 47 (104 pacienți).

În cadrul studiului SERAPHIN, monoterapia cu macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de trombocite, față de momentul inițial, de $17 \times 10^9/l$, comparativ cu o scădere medie de $11 \times 10^9/l$ în cazul pacienților tratați cu placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Macitentan a fost administrat în doză unică de cel mult 600 mg la subiecți sănătoși. Au fost observate reacții adverse sub formă de cefalee, greață și vărsături. Tadalafil a fost administrat în doză unică de cel mult 500 mg la subiecți sănătoși. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici. Pe baza datelor individuale privind componentele, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă. În caz de supradozaj trebuie luate măsuri de susținere standard, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, antihipertensive pentru hipertensiune arterială pulmonară, codul ATC: C02KX54

Mecanism de acțiune

Yuvanci este o terapie combinată într-un singur comprimat care conține două componente orale cu mecanisme diferite de acțiune pentru îmbunătățirea hipertensiunii arteriale pulmonare: macitentan, un antagonist al receptorilor de endotelină (ERA) și tadalafil, un inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5i).

Macitentan este un antagonist potent al receptorilor de endotelină (ET), activ atât asupra receptorilor ET_A, cât și ET_B, activ prin administrare pe cale orală și de aproximativ 100 ori mai selectiv pentru ET_A comparativ cu ET_B *in vitro*. Macitentan prezintă o afinitate înaltă și un grad mare de ocupare a receptorilor ET în celulele musculare netede din peretele arterei pulmonare, la om. ET-1 și receptorii săi (ET_A și ET_B) mediază o diversitate de efecte cum sunt vasoconstricție, fibroză, proliferare, hipertrofie și inflamație. În condiții patologice cum este HTAP, sistemul ET local este stimulat și implicat în procesele de hipertrofie vasculară și deteriorare a organelor.

Tadalafil este un inhibitor potent și selectiv al PDE5, enzima responsabilă de degradarea guanozin monofosfatului ciclic (GMPc). Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu eliberarea deficitară a oxidului nitric din endoteliul vascular și reducerea consecutivă a concentrației GMPc la nivelul musculaturii netede vasculare pulmonare. PDE5 este fosfodiesteraza predominantă de la nivelul sistemului vascular pulmonar. Inhibarea PDE5 de către tadalafil crește concentrațiile GMPc, ceea ce determină relaxarea celulelor musculare netede vasculare de la nivel pulmonar și dilatarea patului vascular pulmonar.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Yuvanci a fost demonstrată în cadrul unui studiu multinațional, multicentric, dublu-orb, adaptiv, randomizat, controlat activ, pe grupuri paralele de studiu (A DUE), efectuat pe 187 pacienți cu HTAP (clasa funcțională OMS II–III). Studiul a fost conceput pentru a compara eficacitatea și siguranța Yuvanci cu fiecare monoterapie, macitentan sau tadalafil. Pacienții cu rezistență vasculară pulmonară (RVP) de cel puțin 240 dyn×s/cm⁵ au fost randomizați pentru a li se administra Yuvanci (macitentan 10 mg și tadalafil 40 mg) (n=108), 10 mg macitentan în monoterapie (n=35) sau 40 mg tadalafil în monoterapie (n=44), o dată pe zi.

Pacienții care nu primeau o doză terapeutică de PDE5i la momentul inițial au trecut printr-o perioadă de ajustare a dozei de 1 săptămână cu macitentan 10 mg și tadalafil 20 mg.

Pacienții cărora li s-a administrat tratament în timpul perioadei de tratament dublu-orb (n=186) fie nu au fost tratați anterior cu nicio monoterapie specifică HTAP (52,7%), fie au fost tratați cu ERA (17,2%), sau cu un inhibitor PDE5i (30,1%). Pacienții înrolați au avut HTAP idiopatică (50,5%), HTAP ereditară (4,8%), HTAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv (34,9%) sau HTAP asociată cu boli cardiace congenitale (3,2%). Vârsta medie a fost de 50,2 ani (interval 18–80), 20,4% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 65 ani, 22% au fost de sex masculin și 61,8% au fost albi. La momentul înrolării, 51,1% dintre pacienți erau în clasa funcțională OMS FC II și 48,9% erau în clasa funcțională OMS III.

Criteriul primar de evaluare al studiului a fost modificarea RVP, exprimată ca raport între săptămâna 16 și valoarea inițială la pacienții cu HTAP, pentru comparația dintre Yuvanci și monoterapiile individuale.

Criteriul secundar cheie de evaluare a fost modificarea distanței medii de mers pe jos în 6 minute (6MWD) de la momentul inițial până la 16 săptămâni de tratament la pacienții cu HTAP, pentru comparația dintre Yuvanci și monoterapiile individuale.

Criterii hemodinamice

Tratamentul cu Yuvanci a determinat un efect semnificativ din punct de vedere statistic de 0,71 (Î 95% 0,61, 0,82, $p < 0,0001$), reprezentând o reducere cu 29% a RVP comparativ cu macitentan, și de 0,72 (Î 95% 0,64, 0,80, $p < 0,0001$), reprezentând o reducere de 28% a RVP comparativ cu tadalafil (Tabelul 2). Eficacitatea consecventă a Yuvanci asupra criteriului primar de evaluare a fost observată în toate subgrupurile de vârstă, sex, rasă și clasă funcțională OMS la momentul inițial. În plus, s-a observat o eficacitate consecventă la pacienții care fie nu au fost tratați anterior, fie au fost expuși anterior la ERA sau PDE5i.

Tabelul 2: Modificarea RVP de la momentul inițial până în săptămâna 16 de tratament

	Netratați anterior și care au primit tratament anterior cu ERA		Netratați anterior și care au primit tratament anterior cu PDE5i	
	Macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
Valoare inițială RVP medie (Î 95%)	816 (683, 949)	834 (687, 982)	802 (639, 965)	885 (749, 1020)
Scăderea RVP medie în săptămâna 16 (dyn×s/cm5) (Î 95%)	-162 (-242, -82)	-371 (-471, -270)	-181 (-251, -111)	-385 (-468, -301)
Media geometrică a RVP (săptămâna 16/valoarea inițială) (Î 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)
Raportul mediei geometrice (Î 95%)		0,71 (0,61, 0,82)		0,72 (0,64, 0,80)
Valoarea p bilaterală		< 0001		< 0001

RVP=rezistența vasculară pulmonară; Î= interval de încredere; n=număr de pacienți.

Capacitatea de efort

S-a observat o creștere numerică pe 6MWD în cazul Yuvanci comparativ cu macitentan sau tadalafil (tabelul 3).

Tabelul 3: Modificarea 6MWD medie de la momentul inițial până în săptămâna 16 de tratament

	Netratați anterior și care au primit tratament anterior cu ERA		Netratați anterior și care au primit tratament anterior cu PDE-5i	
	Macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
Valoare inițială medie (Î 95%)	347 (318, 377)	354 (330, 379)	362 (341, 383)	351 (330,372)
Modificarea valorii inițiale în săptămâna 16 - medie (Î 95%)	39 (15, 62)	53 (32, 74)	16 (3, 29)	43 (27, 60)
Diferențe medii (Î 95%)		16 (-17, 49)		25 (-0,9, 52)
Valoarea p bilaterală		0,38		0,06

Î=interval de încredere; 6MWD= distanța parcursă în mers în 6 minute; n= număr de pacienți

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Yuvanci la toate subgrupele de copii și adolescenți cu HTAP (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Biodisponibilitatea macitentanului și a tadalafilului administrate sub formă de Yuvanci a fost comparabilă cu cea a macitentanului 10 mg și a tadalafilului 40 mg administrate concomitent separat; bioechivalența a fost stabilită după administrarea unei doze unice la subiecți sănătoși. De asemenea, a fost stabilită bioechivalența Yuvanci (10 mg macitentan / 20 mg tadalafil) pentru componentele individuale ale macitentan 10 mg și tadalafil 20 mg.

Absorbție

Atunci când comprimatul de Yuvanci (10 mg macitentan/40 mg tadalafil) a fost administrat la subiecți sănătoși cu o masă bogată în grăsimi, nu s-a observat niciun efect al alimentelor asupra farmacocineticii macitentanului, iar ASC pentru tadalafil a rămas nemodificată, în timp ce C_{max} a crescut cu 45%. Această creștere a C_{max} a tadalafilului nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în farmacocinetica macitentanului 10 mg și a tadalafilului 20 mg după administrarea comprimatului de Yuvanci (macitentan 10 mg și tadalafil 20 mg) la subiecți sănătoși, după o masă bogată în grăsimi și calorii.

Macitentan

Concentrația plasmatică maximă a macitentan se obține la aproximativ 9 ore de la administrare.

Tadalafil

Tadalafil se absoarbe ușor după administrare orală, iar media concentrațiilor plasmatice maxime observate (C_{max}) se realizează la un timp mediu de 2 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a tadalafilului după administrarea orală nu a fost determinată.

Distribuție

Macitentan

Macitentanul și metabolitul său activ sunt puternic legate de proteinele plasmaticice (> 99%), în principal de albumină și într-o mai mică măsură de alfa1-acid glicoproteină. Macitentanul și metabolitul său activ ACT-132577 sunt bine distribuiți în țesuturi, după cum o indică volumul de distribuție aparent (V_{ss}/F) de aproximativ 50 l și 40 l pentru macitentan, respectiv ACT-132577.

Tadalafil

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 77 l, indicând faptul că tadalafilul se distribuie în țesuturi. La concentrațiile plasmaticice terapeutice, 94 % din tadalafilul din plasmă este legat de proteine. Legarea de proteine nu este influențată de disfuncția renală.

În sperma subiecților sănătoși se regăsește mai puțin de 0,0005 % din doza administrată.

Metabolizare

Macitentan

Macitentanul are patru căi primare de metabolizare. Depropilarea oxidativă a sulfamidei conduce la formarea unui metabolit activ farmacologic. Această reacție depinde de sistemul citocromului P450 (CYP), în principal CYP3A4 (aproximativ 99%), cu contribuții minore ale CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19. Metabolitul activ circulă în plasma umană și poate contribui la efectul farmacologic. Alte căi metabolice generează produse care nu au activitate farmacologică. Pentru aceste căi, CYP2C9 joacă un rol predominant, cu contribuții minore ale CYP2C8, CYP2C19 și CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil este metabolizat predominant de către izoforma CYP3A4. Metabolitul circulant major este metil-catecol-glucuronoconjugat. Acest metabolit este de cel puțin 13000 de ori mai puțin potent pentru PDE5, comparativ cu tadalafil. În consecință, nu este de așteptat să fie activ din punct de vedere clinic la concentrațiile plasmaticice de metabolit constatate.

Eliminare

Macitentan

Concentrațiile plasmaticice ale macitentanului și ale metabolitului său activ scad lent, cu un timp de înjumătățire plasmatică aparent de aproximativ 16 ore, respectiv de 48 ore. Macitentan este excretat numai după o metabolizare amplă. Calea de excreție majoră este prin urină, reprezentând aproximativ 50% din doză.

Tadalafil

Clearance-ul oral mediu al tadalafilului este 3,4 l/oră și timpul mediu de înjumătățire este de 24 ore la subiecții sănătoși.

Tadalafilul se excretă predominant sub formă de metaboliți inactivi, în principal în materiile fecale (aproximativ 61 % din doză) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 36 % din doză).

Liniaritate/Non-liniaritate

Macitentan

După administrare repetată, farmacocinetica macitentanului este proporțională cu doza, pentru doze până la 30 mg inclusiv.

Tadalafil

În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 20 mg, expunerea (ASC) la tadalafil crește proporțional cu doza la subiecții sănătoși. În intervalul de doze 20 mg până la 40 mg, se observă o creștere a expunerii mai puțin proporțională. Pe parcursul administrării de tadalafil 20 mg și 40 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se ating în decurs de 5 zile, iar expunerea este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât cea după o doză unică.

Studii de interacțiune farmacocinetică

La dozele clinice, macitentan și tadalafil nu au niciun efect cunoscut asupra izoformelor citocromului 450 sau a transportorilor.

Macitentan sau tadalafil ca substrat al transportorilor de medicamente:

Macitentanul nu este un substrat pentru gp-P/MDR-1. Macitentanul și metabolitul său activ nu sunt substraturi relevante ale OATP1B1 și OATP1B3, dar intră în ficat prin difuziune pasivă. Tadalafil este un substrat pentru gp-P.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica Yuvanci nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală.

Expunerea la macitentan și la metabolitul său activ a fost crescută de 1,3, respectiv 1,6 ori la pacienții cu insuficiență renală severă. Această creștere nu este considerată ca fiind relevantă clinic pentru monoterapia cu macitentan.

În studiile de farmacologie clinică cu administrarea unei doze unice de tadalafil (5 până la 20 mg), expunerea la tadalafil (ASC) aproximativ s-a dublat la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei cuprins între 51 și 80 ml/minut) sau moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 31 și 50 ml/minut) și la subiecții cu insuficiență renală în stadiul final, care efectuează ședințe de dializă. La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, C_{max} a fost cu 41% mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

Yuvanci nu este recomandat la pacienții care fac dializă sau la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut), din cauza expunerii crescute la tadalafil (ASC), a lipsei experienței clinice și a lipsei capacității de a influența clearance-ul prin dializă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica Yuvanci nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Expunerea la macitentan a scăzut cu 21%, 34% și 6%, respectiv la metabolitul său activ cu 20%, 25% și 25% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă. Această scădere nu este considerată ca fiind relevantă clinic pentru monoterapia cu macitentan.

Expunerea la tadalafil (ASC) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Clasa Child-Pugh A și B) este comparabilă cu expunerea la subiecții sănătoși, atunci când se administrează o doză de 10 mg. Există date clinice limitate privind siguranța tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C). Nu sunt disponibile date privind administrarea unei doze de tadalafil o dată pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică.

Pacienți cu HTAP

Expunerea la macitentan și metabolitul său activ la pacienții cu HTAP a fost de aproximativ 1,2 ori și, respectiv, de 1,3 ori mai mare decât la subiecții sănătoși.

Expunerea la tadalafil la pacienții cu HTAP a fost de 1,3 ori mai mare decât la subiecții sănătoși. Aceste diferențe nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Nu au fost observate efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii macitentanului și tadalafilului la vârstnici sau din cauza rasei sau a sexului.

Nu au fost observate efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii tadalafilului la pacienții cu diabet zaharat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii non-clinice cu Yuvanci. Datele toxicologice non-clinice se bazează pe constatările din studiile cu macitentan și tadalafil individual.

Macitentan

La câine, îngroșarea intimei arterelor coronare a fost observată la o expunere de 17 ori mai mare decât cea de la om, după un interval cuprins între 4 și 39 săptămâni de tratament. Datorită sensibilității specifice pentru fiecare specie și marjei de siguranță, această constatare nu este considerată ca fiind relevantă pentru om.

Macitentan nu s-a dovedit genotoxic în cadrul unei baterii standard de teste *in vitro* și *in vivo*.

Macitentan nu a fost fototoxic în condiții *in vivo* după o doză unică, la expuneri de până la 24 de ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

Studiile de carcinogenitate cu durata de 2 ani nu au relevat existența la șobolan și la șoarece a unui potențial carcinogen la expuneri de 18 și, respectiv, de 116 de ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

Dilatarea tubilor testiculari a fost observată în studiile de toxicitate cronică efectuate la șobolan și câine de sex masculin, cu marje de siguranță de 11,6, respectiv 5,8. Dilatarea tubulară a fost complet reversibilă. După 2 ani de tratament, atrofia tubilor testiculari a fost observată la șobolan la o expunere de 4 ori mai mare decât cea utilizată la om. Hipospermatogeneza a fost observată în cadrul unui studiu pe toată viața privind carcinogenitatea la șobolan și în cadrul unor studii privind toxicitatea după doze repetate la câine, la expuneri care au furnizat marje de siguranță de 9,7 la șobolan și 23 la câine. Marjele de siguranță din punctul de vedere al fertilității au fost 18 pentru șobolanii de sex masculin și 44 pentru șobolanii de sex feminin.

Macitentan a fost teratogen la iepure și șobolan la toate dozele testate. La ambele specii, au apărut anomalii cardiovasculare și de fuziune a arcului mandibular.

Administrarea macitentan la femelele de șobolan în ultima perioadă a sarcinii și pe toată perioada de alăptare, la niveluri de expunere maternală de 5 ori mai mare decât expunerea utilizată la om, a cauzat o reducere a ratei de supraviețuire a puilor și alterarea capacității reproductive a animalelor care au fost expuse la macitentan în cursul ultimei perioade de viață intrauterină și prin intermediul laptelui, în perioada de alăptare.

Tratamentul șobolanilor tineri, începând din ziua a 4-a până în ziua a 114-a postnatal, a cauzat un declin al creșterii greutății corporale ducând la efecte secundare asupra dezvoltării (ușoară întârziere a fenomenului de coborâre testiculară, reducerea reversibilă a lungimii oaselor lungi, ciclu estral prelungit). Au fost observate o ușoară creștere a pierderii pre- și post-implantare a embrionului, o scădere a numărului mediu de pui și o scădere a greutății testiculare și epididimale la expuneri de 7 ori mai mari decât expunerea utilizată la om. Atrofia tubilor testiculari și efecte minime asupra

variabilelor reproductive și a morfologiei spermatozoizilor au fost înregistrate la expuneri de 3,8 ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

Tadalafil

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hidroxipropilceluloză
Hidroxipropilceluloză cu substituție redusă (E463a)
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu (E470b)
Celuloză microcristalină (E460i)
Polisorbat 80 (E433)
Povidonă (E1201)
Glicolat sodic de amidon
Lauril-sulfat de sodiu

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimate filmate

Hipromeloză
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Lactoză monohidrat
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimate filmate

Hipromeloză
Lactoză monohidrat
Talc (E553b)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimate filmate

30 × 1 comprimate filmate în blistere perforate cu doze unitare din aluminiu cu desicant integrat. Stratul de contact al produsului este un strat de polietilenă fără desicant.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimate filmate

30 × 1 comprimate filmate în blistere perforate cu doze unitare din aluminiu cu desicant integrat. Stratul de contact al produsului este un strat de polietilenă fără desicant.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: XXXX

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru unde Yuvanci este comercializat, le este furnizat următorul material educațional tuturor pacienților care se așteaptă să folosească Yuvanci:

- Cardul pacientului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimate filmate
macitentan/tadalafil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține macitentan 10 mg și tadalafil 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

30 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1859/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

< cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic >

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimate filmate
macitentan/tadalafil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag Int

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimate filmate
macitentan/tadalafil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține macitentan 10 mg și tadalafil 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat.
Pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
30 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1859/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

< cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic >

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIA TERMOSUDATĂ

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimate filmate
macitentan/tadalafil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag Int

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTELE

Cardul pacientului

Pagina 1

Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare Acest card conține informații de siguranță importante pe care trebuie să le știți atunci când primiți tratament cu Yuvanci. Trebuie să aveți în permanență la dumneavoastră acest card și să îl arătați oricărui medic ce vă acordă asistență medicală. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil comprimate filmate	Este important să raportați imediat medicului prescriptor orice sarcină sau reacție adversă care ar putea apărea în timpul tratamentului cu Yuvanci. Centru de tratament: Numele medicului prescriptor: Nr. de telefon al medicului prescriptor:
--	---

Pagina 2

Pagina 3

Sarcina Yuvanci poate afecta dezvoltarea fătului. Prin urmare, nu trebuie să luați Yuvanci dacă sunteți gravidă și nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați Yuvanci. În plus, dacă aveți hipertensiune arterială pulmonară, apariția unei sarcini poate agrava semnificativ simptomele bolii dumneavoastră.	Contracepția Trebuie să utilizați o metodă fiabilă de control al sarcinilor (contracepție) în perioada în care luați Yuvanci. Dacă aveți întrebări, vă rugăm să le adresați medicului dumneavoastră. Chiar dacă credeți că nu sunteți gravidă, trebuie să faceți un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Yuvanci și apoi lunar pe durata tratamentului.
---	--

Pagina 4

Pagina 5

La fel ca alte medicamente din clasa sa, Yuvanci poate avea efecte asupra ficatului. Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge înainte de începerea tratamentului cu Yuvanci și în timpul tratamentului, pentru a testa dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător. Semnele că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze corespunzător includ: • greață (necesitatea de a vomă) • vărsături • febră (temperatură mare) • dureri de stomac (abdomen) • icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor) • urină închisă la culoare • mâncărimi pe piele • letargie sau oboseală (stare de oboseală neobișnuită sau epuizare) • sindrom de tip gripal (dureri în mușchi și articulații însoțite de febră)	Dacă observați oricare dintre următoarele semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări referitoare la tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
---	---

Pagina 6

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimate filmate
Yuvanci 10 mg/40 mg comprimate filmate
macitentan/tadalafil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Yuvanci și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Yuvanci
3. Cum să luați Yuvanci
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Yuvanci
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Yuvanci și pentru ce se utilizează

Yuvanci conține două substanțe active: macitentan și tadalafil. Macitentan aparține unei clase de medicamente numite antagoniști ai receptorilor de endotelină (ERA). Tadalafil aparține unei clase de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5i).

Yuvanci este utilizat la adulți, pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) din clasa II sau III a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Este utilizat ca alternativă la administrarea atât a macitentanului, cât și a tadalafilului, sub formă de comprimate separate.

HTAP reprezintă tensiune mare în vasele de sânge care transportă sângele de la inimă la plămâni (arterele pulmonare). La persoanele care au HTAP, aceste artere se îngustează, așa că inima trebuie să depună un efort mai mare pentru a pompa sângele prin ele. Aceasta face ca persoanele respective să resimtă oboseală, amețeală și să respire cu dificultate. Clasa reflectă gravitatea bolii: pacienții cu HTAP clasa II prezintă o ușoară limitare a activității fizice, iar cei cu HTAP clasa III prezintă o limitare semnificativă a activității fizice.

Yuvanci lărgeste arterele pulmonare, facilitând astfel pomparea de sânge prin ele de către inimă. Acesta scade presiunea sângelui, ameliorează simptomele și are ca rezultat o capacitate îmbunătățită de a efectua o activitate fizică, îmbunătățind totodată evoluția bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Yuvanci

Nu luați Yuvanci dacă:

- sunteți alergic la macitentan, la tadalafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- ați avut recent un atac de cord în ultimele 90 de zile.
- sunteți gravidă, sau ați putea rămâne gravidă din cauză că nu utilizați o metodă fiabilă de control al sarcinilor (contracepție). Vezi pct. 2, „Sarcina și alăptarea“.

- alăptați. Vezi pct. 2 „Sarcina și alăptarea“.
- aveți o boală severă de ficat sau dacă aveți niveluri foarte crescute ale enzimelor hepatice în sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră, care va decide dacă acest medicament este adecvat pentru dumneavoastră.
- aveți tensiune arterială foarte scăzută (90/50 mmHg).
- luați nitrați sau riociguat. Vezi pct. 2 „Alte medicamente și Yuvanci“.
- ați avut vreodată neuropatie optică anterioară ischemică nonarteritică (NOAIN, o afecțiune de asemenea descrisă ca „accident vascular al ochiului”), o pierdere a vederii din cauza fluxului sangvin redus la nivelul ochiului.

Dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, **adresați-vă medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Veți avea nevoie de analize de laborator înainte de a utiliza Yuvanci și în timpul tratamentului, conform indicațiilor medicului dumneavoastră:

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Yuvanci și apoi în mod regulat (o dată pe lună) pe durata tratamentului. Vezi pct. 2 „Sarcina și alăptarea“.

Medicul dumneavoastră vă va lua sânge pentru a testa:

- dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător
- dacă aveți anemie (un număr scăzut de globule roșii)

Yuvanci poate determina creșteri ale enzimelor (proteinelor) hepatice, ceea ce poate fi un semn că ficatul dumneavoastră nu funcționează corespunzător. Alte semne că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze corespunzător includ următoarele simptome:

- senzație de rău (greață)
- vărsături
- febră
- dureri de stomac (abdomen)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- urină închisă la culoare
- mâncărimi pe piele
- stare de oboseală neobișnuită sau epuizare (letargie sau oboseală)
- sindrom de tip gripal (dureri în mușchi și articulații însoțite de febră)

Dacă observați oricare dintre aceste semne în timpul tratamentului cu Yuvanci, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Yuvanci poate cauza anemie (un număr scăzut de globule roșii). Dacă dezvoltăți oricare dintre următoarele, care ar putea fi simptome de anemie, **spuneți medicului dumneavoastră:**

- amețală
- oboseală
- stare generală de rău
- slăbiciune
- frecvență cardiacă crescută
- palpitații (bătăi puternice ale inimii care pot fi rapide sau neregulate)
- paloare

Înainte de a lua comprimatele, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- orice probleme cardiovasculare (care au legătură cu inima și vasele de sânge), altele decât hipertensiunea pulmonară, inclusiv:
 - o boală a valvei aortice și mitrale (probleme cu valvele inimii, care pot afecta fluxul sangvin)

- constricție pericardică (o afecțiune în care pericardul, sacul din jurul inimii, devine strâns, afectând capacitatea inimii de a funcționa corect)
- cardiomiopatie restrictivă sau congestivă (o afecțiune în care mușchiul inimii devine rigid sau slab, ducând la probleme în pomparea sângelui în mod eficient)
- disfuncție ventriculară stângă (o afecțiune în care partea stângă a inimii are dificultăți în pomparea eficientă a sângelui către restul corpului)
- aritmii (ritm al inimii anormal)
- o boală coronariană (boală cardiacă cauzată de îngustarea sau blocarea vaselor de sânge care alimentează mușchiul inimii)
- hipertensiune arterială necontrolată (hipertensiune arterială care nu este controlată adecvat)
- probleme cu tensiunea arterială, cum ar fi scăderi semnificative ale tensiunii arteriale atunci când vă ridicați în picioare sau când tensiunea arterială este în mod constant mai mică decât în mod normal
- orice boală ereditară care provoacă leziuni ale retinei (membrana sensibilă la lumină din spatele ochiului)
- o problemă severă la ficat
- o problemă severă la rinichi

Dacă aveți probleme cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Yuvanci. Este posibil să aveți un risc mai mare de a prezenta tensiune arterială scăzută și anemie în timpul tratamentului cu Yuvanci.

La pacienții cu boală pulmonară veno-ocluzivă (obstrucția venelor pulmonare), utilizarea medicamentelor pentru tratamentul HTAP, inclusiv Yuvanci, poate duce la edem pulmonar (acumulare de lichid în plămâni). **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți semne de edem pulmonar la utilizarea Yuvanci, cum ar fi:

- o creștere bruscă, importantă, a senzației de lipsă de aer
- tuse
- senzație de oboseală după efort
- dificultăți de respirație în timp ce stați pe spate

Înainte de a lua Yuvanci, **spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți orice deformări ale penisului cum ar fi:

- angulația, o afecțiune în care penisul devine curbat, posibil datorită fibrozei cavernoase (cicatrizarea anumitor țesuturi din penis).
- boala Peyronie, o afecțiune la bărbații adulți, în care aceștia prezintă o „placă” de țesut cicatricial, sensibilă la palpare, însoțită de o curbare a penisului.
- sau o afecțiune care vă poate predispune la priapism (o erecție prelungită și dureroasă care poate apărea fără stimulare sexuală), cum ar fi o anomalie a globulelor roșii (siclemie), cancer al măduvei osoase (mielom multiplu) sau cancer al celulelor din sânge (leucemie).

Dacă în timpul tratamentului cu Yuvanci aveți o erecție care durează 4 ore sau mai mult, **mergeți imediat la medic.**

Au fost raportate tulburări de vedere și pierderea bruscă a vederii în timpul utilizării tadalafil și a inhibitorilor de PDE5. Dacă observați reducerea sau pierderea bruscă a vederii sau dacă vederea dumneavoastră este distorsionată sau diminuată în timpul tratamentului, întrerupeți tratamentul cu Yuvanci și **luați legătura imediat cu medicul dumneavoastră.**

Reducerea sau pierderea subită a auzului a fost observată la unii pacienți care luau tadalafil. Deși nu se știe dacă acest eveniment este legat direct de tadalafil, dacă observați reducerea sau pierderea subită a auzului, **luați legătura imediat cu medicul dumneavoastră.**

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților sub 18 ani, întrucât Yuvanci nu a fost testat la copii.

Yuvanci împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Nu luați Yuvanci dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- riociguat (un medicament utilizat pentru tratamentul HTAP și al hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice)
- nitrați, cum ar fi nitroglicerina, izosorbidul și nitratul de amil (pentru dureri în piept)

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, inclusiv:

Medicamente care pot scădea eficacitatea Yuvanci prin scăderea cantității de Yuvanci din sânge, inclusiv:

- sunătoare (un medicament din plante utilizat pentru tratamentul depresiei)
- fenitoină sau carbamazepină (medicamente utilizate pentru tratamentul epilepsiei)
- rifampicină (un antibiotic utilizat pentru tratamentul infecțiilor)

Medicamente care pot crește riscul de reacții adverse ale Yuvanci, inclusiv:

- claritromicină, telitromicină, ciprofloxacina, eritromicină (antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor)
- ritonavir, saquinavir (utilizate pentru tratarea infecțiilor cu HIV)
- doxazosină (utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al problemelor de prostată)
- nefazodonă (utilizată în tratarea depresiei)
- ketoconazol (cu excepția cazului în care este utilizat într-un șampon), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (medicamente utilizate împotriva infecțiilor fungice)
- amiodaronă (pentru a controla bătăile inimii)
- ciclosporină (utilizată pentru prevenirea rejektului de organ după transplant), diltiazem, verapamil (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al problemelor cardiace specifice)
- prostaciclina și medicamente similare, cum sunt epoprostenol și iloprost (utilizate în tratamentul HTAP, cicatricilor pulmonare și arterelor blocate)

Yuvanci împreună cu alimente și alcool

Dacă luați piperină ca supliment alimentar, aceasta poate modifica modul în care organismul dumneavoastră răspunde la unele medicamente, inclusiv la Yuvanci. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vă aflați în această situație.

Consumul de alcool poate determina scăderea temporară a tensiunii dumneavoastră arteriale. Dacă ați luat sau aveți în plan să luați Yuvanci, evitați consumul excesiv de alcool etilic (mai mult de 5 unități de alcool etilic), deoarece poate crește riscul de apariție al amețelilor atunci când vă ridicați în picioare din poziția șezândă.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Yuvanci nu trebuie administrat în timpul sarcinii, deoarece poate afecta copiii nenăscuți. Vezi pct. 2 „Nu luați Yuvanci dacă”.

- Dacă este posibil să rămâneți gravidă, utilizați o metodă fiabilă de control al sarcinii (contracepție) pe durata cât luați Yuvanci. Discutați cu medicul dumneavoastră despre contracepție.
- Nu luați Yuvanci dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- Dacă rămâneți gravidă sau credeți că este posibil să fi rămas gravidă pe durata cât luați Yuvanci sau la scurt timp după oprirea administrării Yuvanci (până la 1 lună), **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Dacă sunteți o femeie care are posibilitatea de a rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe să luați Yuvanci, apoi în mod regulat (o dată pe lună) pe durata cât luați Yuvanci.

Nu se cunoaște dacă Yuvanci ajunge în laptele matern. Nu alăptați pe durata cât luați Yuvanci. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să alăptați. Vezi pct. 2 „Nu luați Yuvanci dacă”.

Fertilitatea

Yuvanci poate determina scăderea numărului de spermatozoizi la bărbați. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să aveți copii.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Yuvanci poate cauza reacții adverse cum sunt durerea de cap și hipotensiunea arterială (enumerate la pct. 4), iar simptomele hipertensiunii arteriale pulmonare pot, la rândul lor, să vă scadă capacitatea de a conduce vehicule. Verificați cu atenție cum reacționați la Yuvanci înainte de a conduce vehicule sau de a folosi orice utilaje.

Yuvanci conține lactoză monohidrat și sodiu

- Yuvanci conține lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.
- Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Yuvanci

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru Yuvanci este de un comprimat de 10 mg/40 mg o dată pe zi. În unele situații, medicul dumneavoastră poate decide începerea administrării unei doze mai mici, de 10 mg/20 mg o dată pe zi. Aceasta îi permite organismului dumneavoastră să se adapteze la noul medicament. Dacă este tolerată, medicul dumneavoastră vă va crește apoi doza până la doza de un comprimat de 10 mg/40 mg, o dată pe zi.

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar de apă. Nu mestecați și nu rupeți comprimatul. Puteți lua Yuvanci cu sau fără alimente. Cel mai bine este să luați comprimatul în fiecare zi la aceeași oră.

Dacă luați mai mult Yuvanci decât trebuie

Luați legătura imediat cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Puteți să prezentați oricare dintre reacțiile adverse descrise la pct. 4.

Dacă uitați să luați Yuvanci

Dacă uitați să luați Yuvanci, luați o doză imediat ce vă aduceți aminte, apoi continuați să luați comprimatele la intervalele obișnuite de timp. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Yuvanci

Yuvanci este un tratament pe care trebuie să îl luați în mod continuu pentru a ține HTAP sub control. Nu încetați să luați Yuvanci, cu excepția cazului în care ați convenit astfel cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost observate în cazul administrării Yuvanci sau au fost raportate anterior în cazul administrării substanțelor active (macitentan sau tadalafil) componente ale Yuvanci și pot apărea și în cazul administrării Yuvanci.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, încetați să mai luați medicamentul și adresați-vă imediat medicului:

- reacții alergice grave (pot afecta până la 1 din 10 persoane).
 - Simptomele includ umflare în jurul ochilor, a feței, a buzelor, a limbii sau a gâtului, care pot pune viața în pericol dacă umflarea gâtului blochează căile respiratorii. Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu Yuvanci, mergeți imediat la medic.
- durere în piept (poate afecta până la 1 din 10 persoane).
 - dacă prezentați durere în piept în timpul tratamentului cu Yuvanci, mergeți imediat la medic. Nu luați nitrați pentru a trata simptomele.
- priapism, o erecție prelungită și posibil dureroasă care poate apărea fără stimulare sexuală (poate afecta până la 1 din 100 persoane).
 - Dacă aveți o erecție care durează mai mult de 4 ore în timpul tratamentului cu Yuvanci, mergeți imediat la medic.
- pierderea bruscă a vederii sau vedere centrală distorsionată, diminuată, încețoșată sau scădere bruscă a vederii (Nu se cunoaște frecvența cu care persoanele pot fi afectate de aceste reacții adverse).
 - Dacă prezentați aceste reacții adverse în timpul tratamentului cu Yuvanci, mergeți imediat la medic.

Alte reacții adverse includ

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Edem / Retenție de lichide (umflare), în special la glezne și picioare
- Durere de cap
- Anemie (scăderea numărului de globule roșii) sau scăderea hemoglobinei (proteina din globulele roșii care transportă oxigenul în organism)
- Greață (senzație de rău)
- Dispepsie (indigestie)
- Durere abdominală (de burtă)
- Disconfort abdominal
- Rinofaringită (inflamația gâtului și a nasului)
- Bronșită (inflamația căilor respiratorii)
- Mialgie (dureri musculare)
- Dureri de spate
- Dureri la nivelul picioarelor și al brațelor
- Hiperemie (înroșirea pielii)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Vărsături (stare de rău)
- Boală de reflux gastroesofagian (reflux de acid)
- Sincopă (leșin)
- Migrenă
- Gripă (răceală)
- Infecții ale tractului urinar (infecție la nivelul părților corpului care colectează și elimină urina)
- Infecții ale tractului respirator (infecție a sistemului respirator, infecții ale pieptului sau nasului, sinusurilor sau gâtului, răceală)
- Faringită (inflamația gâtului)
- Epistaxis (sângerări nazale)
- Palpitații (bătăi puternice ale inimii, care pot fi rapide sau neregulate)
- Tahicardie (bătăi rapide ale inimii)
- Valori crescute ale enzimelor hepatice, identificate la analizele de sânge
- Leucopenie (valori scăzute ale globulelor albe din sânge)
- Trombocitopenie (valori scăzute ale trombocitelor, componente care ajută la coagularea sângelui)
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială mică)
- Vedere încețoșată
- Sângerări uterine (legate de uter) crescute
- Eruptie cutanată
- Hipersensibilitate (reacții alergice), inclusiv mâncărime

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Crize convulsive
- Amnezie tranzitorie (pierderea temporară a memoriei)
- Moarte subită de etiologie cardiacă (când inima încetează în mod neașteptat să bată, ducând la pierderea cunoștinței și la deces)
- Urticarie
- Hiperhidroză (transpirație excesivă)
- Hemoragie peniană (sângerare la nivelul penisului)
- Hematospermie (prezența sângelui în lichidul seminal și/sau urină)
- Tinitus (țuit în urechi)
- Hematurie (sânge în urină)

Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată)

- Accident vascular cerebral
- Infarct miocardic (atac de cord)
- Angină pectorală instabilă (durere în piept)
- Aritmie ventriculară (ritm cardiac anormal care provine din camerele inferioare ale inimii)
- Sindromul Stevens-Johnson (erupție cutanată severă cu vezicule și descuamare a pielii, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale)
- Dermatită exfoliativă (exfolierea sau descuamarea pielii)
- Ocluzie vasculară retiniană (cheag de sânge în vasele de sânge din ochi, care poate provoca vedere încețoșată sau orbire)
- Defect de câmp vizual
- Pierdere subită a auzului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Yuvanci

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Yuvanci după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Yuvanci

Substanțele active sunt macitentan și tadalafil.
Fiecare comprimat filmat de 10 mg/20 mg conține 10 mg de macitentan și 20 mg de tadalafil.
Fiecare comprimat filmat de 10 mg/40 mg conține 10 mg de macitentan și 40 mg de tadalafil.

Celelalte componente sunt:

Nucleul comprimatului

Hidroxiopropilceluloză
Hidroxiopropilceluloză cu substituție redusă (E463a)
Lactoză monohidrat (vezi pct. 2 Yuvanci conține lactoză)
Stearat de magneziu (E470b)
Celuloză microcristalină (E460i)
Polisorbat 80 (E433)
Povidonă (E1201)
Glicolat sodic de amidon (vezi pct. 2 Yuvanci conține sodiu)
Lauril-sulfat de sodiu

Film

Hipromeloză
Lactoză monohidrat
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)
Talc (E553b)

Comprimatele filmate de Yuvanci 10 mg/20 mg conțin, de asemenea, oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Yuvanci și conținutul ambalajului

Yuvanci 10 mg/20 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare roz, alungite, marcate cu „MT” pe o parte și „1020” pe cealaltă parte. Yuvanci 10 mg/20 mg este disponibil sub formă de 30 × 1 comprimate filmate în blistere perforate din aluminiu, cu desicant integrat.

Yuvanci 10 mg/40 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate de culoare albă până la aproape albă, alungite, marcate cu „MT” pe o parte și „1040” pe cealaltă parte. Yuvanci 10 mg/40 mg este disponibil sub formă de 30 × 1 comprimate filmate în blistere perforate din aluminiu, cu desicant integrat.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +3214 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +3592 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
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: +30210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +3491 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +3705 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +3214 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: +4724 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.: +4822 237 60 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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: +3861 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: +468 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +441 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>