

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yuvanci 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Yuvanci 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Yuvanci 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani (*macitentanum*) ja 20 mg tadalafiili (*tadalafilum*).

Yuvanci 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani (*macitentanum*) ja 40 mg tadalafiili (*tadalafilum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 147 mg laktoosi (monohüdraadina).

Üks 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 253 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Yuvanci 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad piklikud 13 mm × 6 mm õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „1020“ ja teisel küljel on „MT“.

Yuvanci 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valged kuni peaaegu valged piklikud 15 mm × 7 mm õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „1040“ ja teisel küljel on „MT“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Yuvanci on näidustatud asendusravina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni pikaajaliseks raviks WHO II või III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel, kes juba saavad ravi matsitentaani ja tadalafiili kombinatsiooniga, mida manustatakse samaaegselt eraldi tablettidena.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada ja seda peab jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogenud arst.

Annustamine

Yuvanci soovitatav annus on üks 10 mg/40 mg tablett suukaudselt üks kord ööpäevas.

- Patsiendid, kes saavad praegu ravi 10 mg matsitentaani ja 40 mg talafaviiliga eraldi tablettidena, hakkavad kasutama Yuvanci 10 mg/40 mg tablette
- Patsiendid, kes saavad praegu ravi 10 mg matsitentaani ja 20 mg talafaviiliga eraldi tablettidena, hakkavad kasutama Yuvanci 10 mg/20 mg tablette. Seejärel saab annust suurendada taluvuse alusel annuseni 10/40 mg üks kord ööpäevas.

Yuvanci't tuleb võtta iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Vahelejäänud annus

Kui patsiendil jääb Yuvanci annus võtmata, peab ta selle võtma niipea kui võimalik ning seejärel jätkama järgmise annusega regulaarsel plaanipärasel ajal. Kui annus on vahele jäänud, ei tohi patsient võtta korraga kahte annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Dialüüsipatsientidel või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel ei ole Yuvanci't soovitatav kasutada. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Yuvanci on vastunäidustatud patsientidele, kellel on raske maksakahjustus kas koos maksatsirroosiga või ilma (Childi-Pugh' klass C) või kliiniliselt oluline maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine enam kui 3 korda üle normi ülempiiri ($> 3 \times \text{ULN}$) (vt lõik 4.3). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Yuvanci ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole uuritud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tabletid ei ole murtavad ja need tuleb neelata alla tervelt koos veega, koos toiduga või ilma. Purustamise või peenestamise mõju ei ole uuritud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Äge müokardiinfarkt viimase 90 päeva jooksul.
- Rasedus (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Raske maksakahjustus koos maksatsirroosiga või ilma (Childi-Pugh' klass C) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

- Maksa aminotransferaaside (aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ja/võialaniini aminotransferaas (ALAT)) ravieelsed väärtused $> 3 \times \text{ULN}$ (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
- Raske hüpotensioon ($< 90/50 \text{ mmHg}$).
- Samaaegne manustamine nitraatide või guanülaattsüklaasi stimulaatoritega (nagu riotsiguaat, vt lõik 4.5).
- Patsiendid, kellel on anamneesis mittearteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärvi neuropaatia (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga ja endoteliini retseptori antagonistide (*endothelin receptor antagonists*, ERA) kasutamise on seostatud maksa aminotransferaaside (ASAT ja ALAT) aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Yuvanci on vastunäidustatud patsientidele, kellel on raske maksakahjustus koos maksatsirroosiga või ilma (Childi-Pugh' klass C) või maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine enam kui 3 korda üle normi ülempiiri ($> 3 \times \text{ULN}$). Enne ravi alustamist Yuvanci'ga tuleb teha maksaensüümide analüüsid (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Patsiente tuleb jälgida maksakahjustuse nähtude suhtes ja soovitatav on jälgida igakuiselt ALAT-i ja ASAT-i aktiivsust. Kliiniliselt oluliste aminotransferaaside aktiivsuse püsivate teadmata põhjusega suurenemiste korral või kui nende suurenemistega kaasnevad bilirubiinitaseme tõus $> 2 \times \text{ULN}$ või maksakahjustuse kliinilised sümptomid (nt ikterus), tuleb ravi Yuvanci'ga lõpetada.

Yuvanci'ga ravi taasalustamist võib kaaluda pärast maksaensüümide aktiivsuse taandumist normivahemikku neil patsientidel, kellel ei ole maksakahjustuse kliinilisi sümptomeid. Soovitatav on konsulteerida hepatoloogiga.

Kasutamine rasestumisvõimelistel naistel

Rasestumisvõimelistel naistel võib ravi Yuvanci'ga alustada vaid sel juhul, kui on kontrollitud raseduse puudumist, patsienti on nõustatud sobivate rasestumisvastaste vahendite suhtes ning ta kasutab usaldusväärset rasestumisvastast vahendit (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Naised ei tohi rasestuda 1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Yuvanci'ga. Ravi ajal Yuvanci'ga on soovitatav teha igakuiselt rasedusteste, mis võimaldavad rasedust varakult tuvastada.

Hemoglobiinisaldus

Endoteliini retseptori antagonistide (ERA), sh matsitentaaniga on seostatud hemoglobiinisalduse vähenemist (vt lõik 4.8). Platseebokontrolliga uuringutes ei olnud matsitentaaniga seotud hemoglobiinisalduse vähenemised progresseeruvad, vaid stabiliseerusid pärast esimest 4...12 ravinädalat ja püsisid pikaajalise ravi jooksul stabiilsed. Matsitentaani ja teiste ERA-de kasutamisel on teatatud vererakkude ülekannet nõudnud aneemia juhtudest. Raske aneemiaga patsientidel ei ole soovitatav alustada ravi Yuvanci'ga. Soovitatav on mõõta hemoglobiinisaldust enne ravi alustamist Yuvanci'ga ja korrata ravi ajal analüüse vastavalt kliinilisele näidustusele.

Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Vasodilataatorite (põhiliselt prostatsükliinide) kasutamisel pulmonaalse venooklusiivse haigusega patsientidel on teatatud kopsuturse juhtudest. Seega, kui pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel ilmnevad Yuvanci manustamisel kopsuturse nähud, tuleb kaaluda pulmonaalse venooklusiivse haiguse võimalikkust. Kuna puuduvad kliinilised andmed Yuvanci manustamise kohta venooklusiivse haigusega patsientidele, ei ole neile patsientidele soovitatav Yuvanci't manustada.

Nägemine

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite manustamisega seoses on teatatud nägemishäiretest, sh tsentraalsest seroosest koriooretinopaatiast (*central serous chorioretinopathy*, CSCR) ja NAION-i juhtudest. Enamus CSCR-i juhtudest laheneb spontaanselt pärast ravi lõpetamist tadalafiiliga. NAION-i puhul näitab vaatlusandmete analüüs erektsioonihäirega meestel suurenenud NAION-i riski pärast kokkupuudet tadalafiili või teiste PDE5 inhibiitoritega. Kõigile Yuvanci't võtvatele patsientidele tuleb selgitada, et järsku tekkiva nägemishäire, nägemisteravuse languse ja/või moonutatud nägemise puhul peab lõpetama Yuvanci võtmise ja viivitamatult konsulteerima arstiga (vt lõik 4.3). Patsiente, kellel esinesid teadaolevad pärilikud degeneratiivsed võrkkestahaigused (sh *retinitis pigmentosa*), ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse ja ravimi kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav.

Kuulmise halvenemine või järsk kuulmiskaotus

Pärast tadalafiili kasutamist on teatatud järsku tekkinud kuulmiskaotuse juhtudest. Kuigi mõnel juhul esinesid kaasuvad riskifaktorid (nagu vanus, diabeet, hüpertensioon, anamneesis varasem kuulmiskaotus ja kaasuv sidekoehaigus), tuleb patsientidele järsku tekkiva kuulmise halvenemise või kuulmiskaotuse korral soovitada, et nad pöörduksid viivitamatult arsti poole.

Priapism ja peenise anatoomiline deformatsioon

PDE5 inhibiitoritega ravitud meestel on teatatud priapismist. Patsiente, kellel on erektsioon kestnud 4 tundi või kauem, tuleb juhendada otsima viivitamatult arstiabi. Kui priapismi ei ravita kohe, võib tagajärjeks olla peenise koe kahjustus ja potentsi püsiv kaotus. Yuvanci't tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nagu angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie tõbi) või kellel esineb seisundeid, mis võivad anda eelsoodumuse priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgimüeloom või leukeemia).

Neerukahjustus

Puudub kogemus Yuvanci kasutamisega dialüüsi saavatel patsientidel, seetõttu ei ole Yuvanci't soovitatav selles patsiendirühmas kasutada. Yuvanci't ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Neerukahjustusega patsientidel võib ravi ajal matsitentaaniga olla suurenenud hüpotensiooni ja aneemia tekke risk. Seetõttu tuleb kaaluda vererõhu ja hemoglobiinisalduse jälgimist Yuvanci kasutamise ajal.

Koostoimed

Yuvanci kasutamist tuleb vältida patsientidel, kes kasutavad pikaajaliselt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid, ja seda ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes võtavad samaaegselt tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid. Ettevaatust tuleb rakendada Yuvanci samaaegsel manustamisel koos mõõdukate CYP3A4 ja CYP2C9 kaksikinhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Kardiovaskulaarsed haigused

Yuvanci't ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on mõni järgmistest kardiovaskulaarsetest haigustest, sest nende kohta puuduvad kliinilised andmed.

- kliiniliselt oluline aordi- ja mitraaklapi haigus;
- ahendav perikardiit;
- restriktiivne või kongestiivne kardiomüopaatia;
- oluline vasaku vatsakese funktsiooni vähenemine;
- eluohtlikud arütmiaid;
- sümptomaatiline südame isheemiatõbi;
- ravile allumatu hüpertensioon.

Tadalafiilil on süsteemne vasodilateeriv toime, mille tulemusel võib tekkida mööduv vererõhu langus. Arst peab hoolikalt arvestama, kas teatud haigusseisunditega patsientidel, näiteks neil, kellel on raske vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon, vedelikupuudus, autonoomne hüpotensioon, või patsientidel, kellel on hüpotensioon puhkeolekus, on talalafiilil ebasoodne vasodilatoorne toime.

Mõnedel alfa₁-blokaatoreid võtvatel patsientidel võib talalafiili manustamine põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni. Seetõttu ei ole Yuvanci ja doksasosiini kombineerimine soovitatav.

Uuringu A DUE topeltpimesdas osas teatati südamepuudulikkuse juhtudest (n = 4) ühe kuu jooksul pärast Yuvanci'ga ravi alustamist üle 65-aastastel patsientidel, kes ei olnud varem saanud ravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni spetsiifiliste ravimitega. Kaks juhtu neljast lahenesid ravi ajal, kuid ülejäänud kahel juhul lõpetati ravi kõrvaltoimete tõttu [pulmonaalse venooklusiivse haiguse esmadiagnos (väljastatud uuringuprotokolli alusel) ja aneemia].

Teadaolevat toimet omavad abiained

Yuvanci sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimpreparaatide mõju Yuvanci'le

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Tugevad CYP3A4 indutseerijad, sh rifampitsiin, lihtnaistepuna ürt, karbamasepiin ja fenütoiin võivad vähendada Yuvanci efektiivsust. Samaaegset kasutamist Yuvanci'ga tuleb vältida.

Rifampitsiin (600 mg ööpäevas) vähendas matsitentaani ekspositsiooni tasakaalukontsentratsioonil 79% võrra, kuid ei mõjutanud aktiivse metaboliidi ekspositsiooni.

Rifampitsiin (600 mg ööpäevas) vähendas talalafiili AUC-d 88% võrra ja C_{max}-i 46% võrra võrreldes AUC ja C_{max}-i väärtustega talalafiili (10 mg) monoteraapia korral.

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Yuvanci't ei ole soovitatav kombineerida tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, nagu itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon, ritonaviir ja sakvinaaviir.

Ketokonasool (400 mg üks kord ööpäevas) suurendas matsitentaani ekspositsiooni ligikaudu 2 korda. Matsitentaani aktiivse metaboliidi ekspositsioon vähenes 26% võrra.

Ketokonasool (200 mg ööpäevas) suurendas talalafiili (10 mg) ühekordse annuse ekspositsiooni (AUC) 2 korda ja C_{max}-i 15% võrra võrreldes AUC ja C_{max}-i väärtustega talalafiili monoteraapia korral.

Ketokonasool (400 mg ööpäevas) suurendas talalafiili (20 mg) ühekordse annuse ekspositsiooni (AUC) 4 korda ja C_{max}-i 22% võrra.

Ritonaviir (200 mg kaks korda ööpäevas), mis on CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 inhibiitor, suurendas talalafiili (20 mg) ühekordse annuse ekspositsiooni (AUC) 2 korda, kusjuures C_{max} ei muutunud.

Ritonaviir (500 mg või 600 mg kaks korda ööpäevas) suurendas talafili (20 mg) ühekordse annuse ekspositsiooni (AUC) 32% võrra ja vähendas C_{max} -i 30% võrra.

Mõõdukad CYP3A4 ja CYP2C9 kaksikinhiitorid

Ettevaatust tuleb rakendada Yuvanci manustamisel samaaegselt mõõdukate CYP3A4 ja CYP2C9 kaksikinhiitoritega (nt flukonasool ja amiodaroon).

Füsioloogial põhineva farmakokineetilise (*physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK) mudeli alusel võib flukonasool (mõõdukas CYP3A4 ja CYP2C9 kaksikinhiitor) annuses 400 mg ööpäevas suurendada matsitentaani ekspositsiooni ligikaudu 3,8 korda. Samas ei täheldatud kliiniliselt olulist muutust matsitentaani aktiivse metaboliidi ekspositsioonis. Tuleb arvestada sellise mudeliga kaasnevat ebaselgust.

Samaaegne manustamine mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite ja mõõdukate CYP2C9 inhibiitoritega

Mõõduka CYP3A4 inhibiitori (nt tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, diltiaseem, erütromütsiin, verapamiil) ja mõõduka CYP2C9 inhibiitori (nt mikonasool ja piperiin) samaaegsel manustamisel koos Yuvanci'ga tuleb rakendada ettevaatust.

Samaaegne manustamine koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega

Tsüklosporiin A (100 mg kaks korda ööpäevas), kombineeritud CYP3A4 ja OATP inhibiitor, ei muutnud *in vivo* uuringutes tasakaalukontsentratsioonil matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral.

Yuvanci mõju teistele ravimpreparaatidele

Suukaudsed rasestumisvastased pillid

In vivo uuringutes manustatud matsitentaani annus 10 mg üks kord ööpäevas ei mõjutanud suukaudse kontratseptiivi (noretisteroon 1 mg ja etüüülöstradiool 35 µg) farmakokineetikat.

Tasakaalukontsentratsioonil suurendas talafiil (40 mg üks kord ööpäevas) etüüülöstradioli ekspositsiooni (AUC) 26% võrra ja C_{max} -i 70% võrra võrreldes koos platseeboga manustatud suukaudse kontratseptiiviga. Talafiilil ei olnud statistiliselt olulisi toimeid levonorgestreelile, mis viitab sellele, et etüüülöstradioli mõju tuleneb sulfaatimise inhibeerimisest soolestikus talafiili poolt. Selle leiu kliiniline tähendus on ebaselge, kuid usaldusväärne kontratseptioon on Yuvanci kasutajatele kohustuslik (vt lõik 4.6).

Terbutaliin

Sarnast AUC ja C_{max} -i suurenemist, mis esineb etüüülöstradioli puhul, võib oodata ka terbutaliini suukaudse manustamise järgselt, tõenäoliselt sulfaatimise inhibeerimise tõttu soolestikus talafiili poolt. Selle leiu kliiniline tähendus on ebaselge.

CYP1A2 substraadid (nt teofülliin)

10 mg talafiili manustamisel koos teofülliiniga (mitteselektiivne fosfodiesteriase inhibiitor) ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid. Ainus farmakodünaamiline toime oli vähene südame löögisageduse suurenemine (3,5 lööki minuti kohta).

CYP2C9 substraadid (nt R-varfariin)

Matsitentaani 10 mg annuste korduv manustamine üks kord ööpäevas ei avaldanud mõju S-varfariini (CYP2C9 substraat) ega R-varfariini (CYP3A4 substraat) ekspositsioonile pärast varfariini ühekordset annust 25 mg. Matsitentaan ei mõjutanud varfariini farmakodünaamilist toimet rahvusvahelisele normaliseeritud suhtele (*International Normalised Ratio*, INR). Varfariin ei mõjutanud matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikat. Talafiil (10 ja 20 mg) ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral S-varfariini või R-varfariini ekspositsiooni (AUC), samuti ei mõjutanud talafiil varfariini poolt põhjustatud protrombiiniaja muutusi ega võimendanud atsetüülsalitsüülhappe veritsusaega pikendavat toimet.

P-glükoproteiini substraadid (nt digoksiin)

Tadalafiilil (40 mg üks kord ööpäevas) ei olnud kliiniliselt olulist toimet digoksiini (P-gp substraat) farmakokineetikale.

Ravimid, mis on rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) substraadid

In vivo uuringutes ei mõjutanud matsitentaan 10 mg üks kord ööpäevas BCRP substraadist ravimite (riotsiguaat 1 mg; rosuvastatiin 10 mg) farmakokineetikat.

Farmakodünaamilised koostoimed

Nitraadid

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et tadalafiil (5 mg, 10 mg ja 20 mg) suurendab nitraatide hüpotensiivset toimet. See koostoime kestis üle 24 tunni ega olnud enam määratav, kui tadalafiili viimasest annusest oli möödunud 48 tundi. Seetõttu on Yuvanci manustamine vastunäidustatud patsientidele, kes kasutavad mis tahes vormis orgaanilisi nitraate, nagu nitroglütseriin, isosorbiid ja amüülnitrat (vt lõik 4.3).

Riotsiguaat

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonis ei täheldatud selle kombinatsiooni soodustavat mõju kliinilisele toimele. Riotsiguaadi samaaegne kasutamine koos PDE5 inhibiitorite, sh tadalafiiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Hüpertensioonivastased ained (sh kaltsiumikanali blokaatorid)

Doksasosiini (4 mg ja 8 mg ööpäevas) ja tadalafiili (5 mg ööpäevane annus ja 20 mg ühekordne annus) samaaegne manustamine suurendab märkimisväärselt selle alfablokaatori vererõhku langetavat toimet. See toime kestab vähemalt kaksteist tundi ning võib põhjustada sümptomeid, sh sünnkoopi. Seetõttu ei ole selline kombinatsioon soovitatav. Koostoimeuuringutes, mis viidi läbi piiratud arvul tervetel vabatahtlikel, ei teatatud sellistest toimetest alfososiini ega tamsulosiiniga.

Samaaegselt antihüpertensiivseid ravimpreparaate saavatel patsientidel võib 20 mg tadalafiili kutsuda esile vererõhu languse, mis on (v.a doksasosiini puhul, vt ülalpool) üldiselt kerge ega oma tõenäoliselt kliinilist tähendust.

Alkohol

Samaaegne manustamine koos tadalafiiliga (10 mg või 20 mg) ei mõjutanud alkoholisaldust. Lisaks ei täheldatud pärast samaaegset manustamist alkoholiga ka muutusi tadalafiilisalduses. Tadalafiil (20 mg) ei suurendanud alkoholi (0,7 g/kg või ligikaudu 180 ml 40% alkoholi [viin] 80 kg kaaluvale mehele) poolt põhjustatud keskmist vererõhu langust, kuid mõnel isikul täheldati posturaalset pearinglust ja ortostaatilist hüpotensiooni. Patsiendid peavad olema teadlikud neist võimalikest kõrvaltoimetest. Tadalafiil (10 mg) ei suurendanud alkoholi toimet kognitiivsele funktsioonile.

Prostatastüklid ja selle analoogid, nagu epoprostenool või iloprost

Yuvanci efektiivsust ja ohutust manustamisel koos prostatastüklidiga või selle analoogidega ei ole kontrolliga kliinilistes uuringutes uuritud. Seetõttu on koosmanustamisel soovitatav ettevaatus.

Erektsioonihäirete ravi

Tadalafiili ohutust ja efektiivsust kombineerimisel teiste PDE5 inhibiitoritega või muude erektsioonihäirete ravimitega ei ole uuritud. Patsientidele tuleb selgitada, et nad ei võtaks Yuvanci't koos nende ravimpreparaatidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelistel naistel võib ravi Yuvanci'ga alustada vaid sel juhul, kui on kontrollitud raseduse puudumist, patsienti on nõustatud sobivate rasestumisvastaste vahendite suhtes ning ta kasutab usaldusväärset rasestumisvastast vahendit (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Naised ei tohi rasestuda 1 kuu jooksul pärast Yuvanci'ga ravi lõpetamist. Ravi ajal Yuvanci'ga on soovitatav teha igakuiselt rasedusteste, et rasedus varakult tuvastada.

Yuvanci on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta usaldusväärset rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.3).

Rasedus

Puuduvad andmed Yuvanci kasutamise kohta rasedatel.

Puuduvad andmed matsitentaani kasutamise kohta rasedatel. Matsitentaani loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele on veel teadmata.

Tadalafiili kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal andmeid.

Yuvanci on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas Yuvanci toimeained erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et matsitentaan eritub piima. Riski rinnaga toidetavale lapsele saa välistada.

Yuvanci on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõik 4.3).

Meeste fertiilsus

Pärast isasloomade ravi matsitentaaniga täheldati munandite tuubulite atroofia teket (vt lõik 5.3). ERA-sid võtvatel patsientidel on täheldatud spermatooside hulga vähenemist. Sarnaselt teistele ERA-dele võib matsitentaanil olla kahjulik mõju meeste spermatogeneesile.

Kahes tadalafiili kliinilises uuringus ei täheldatud kahjulikku toimet inimeste fertiilsusele, ehkki mõnedel meestel täheldati sperma kontsentratsiooni langust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Yuvanci mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võimalikud on kõrvaltoimed (nt peavalu, hüpotensioon), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8). Patsiendid peavad olema teadlikud sellest, kuidas Yuvanci neile mõjub, enne kui hakkavad juhtima autot või käsitlema masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (esinesid Yuvanci'ga ravitud patsientidel) kombineeritud topeltpimeda/avatud uuringu A DUE andmetel olid aneemia / hemoglobiinisalduse vähenemine (22,2%), turse/vedelikupeetus (17,3%) ja peavalu (14,1%). Selles uuringus oli kõige sagedam tõsine kõrvaltoime aneemia (1,1% ehk 2 patsienti), millele järgnesid palpitatsioonid, hüpotensioon, menstruaaltsükliväline veritsus, turse/vedelikupeetus ja gripp, kusjuures igast kõrvaltoimest teatati 1 patsiendil (0,5%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Alljärgnev ohutusprofiil põhineb Yuvanci kohta saadud andmetel ning üksikkomponentide matsitentaani ja talafafiili teadaoleval ohutusprofiilil.

Yuvanci ohutusandmed saadi topeltpimedast aktiivse kontrolliga III faasi kliinilisest uuringust (A DUE) ja avatud jätku-uuringust pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Yuvanci't saanud patsientide koguarv oli 185 patsienti, kelle Yuvanci'ga kokkupuute kestuse mediaan oli 59,9 nädalat.

Matsitentaani ja talafafiili teadaolevad kõrvaltoimed, mida ei täheldatud uuringus A DUE, on lisatud tabelisse 1 üksikkomponentide matsitentaani ja talafafiili ravimiteabe alusel.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, kes said ravi Yuvanci'ga, matsitentaaniga ja/või talafafiiliga

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime(d)	Esinemissagedus ^a
Infektsioonid ja infestatsioonid	Bronhiit ^b	Väga sage
	Gripp	Sage
	Kuseteede infektsioon	Sage
	Ülemiste hingamisteede infektsioon	Sage
	Farüngiit ^b	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia/hemoglobiinisalduse vähenemine ^c	Väga sage
	Leukopeenia	Sage
	Trombotsütopeenia ^a	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^a (sh sügelus ^d)	Sage
	Angioödeem ^a	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Sünkoop	Väga sage
	Migreen ^a	Sage
	Krambihood ^c	Aeg-ajalt
	Mööduv amneesia ^c	Aeg-ajalt
	Insult ^e (sh hemorraagiline insult)	Teadmata ^f
Silma kahjustused	Hägune nägemine	Sage
	Mittearteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärv neuropaatia (NAION) ^e	Teadmata ^f
	Võrkkesta veresoonte oklusioon ^c	Teadmata ^f
	Nägemisvälja defekt ^c	Teadmata ^f

	Tsentraalne seroosne korioretinopaatia ^c	Teadmata ^f
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus ^c	Aeg-ajalt
	Järsk kuulmiskaotus ^c	Teadmata ^f
Südame häired	Palpitatsioonid	Sage
	Tahhükardia ^a	Sage
	Südame äkksurm ^c	Aeg-ajalt
	Müokardiinfarkt ^c	Teadmata ^f
	Ebastabiilne stenokardia ^c	Teadmata ^f
	Ventrikulaarne arütmia ^c	Teadmata ^f
Vaskulaarsed häired	Õhetus ^{a,g}	Väga sage
	Hüpotensioon	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüngiit ^a (sh nina kongestioon, siinuste kongestioon ja riniit)	Väga sage
	Ninaverejooks	Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus ^a	Väga sage
	Düspepsia ^a	Väga sage
	Ebamugavustunne kõhus ^a	Väga sage
	Kõhuvalu ^a	Väga sage
	Oksendamine	Sage
	Gastroösofageaalne reflukshaigus	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
	Urtikaaria ^c	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos ^c	Aeg-ajalt
	Stevensi-Johnsoni sündroom ^c	Teadmata ^f
	Eksfoliatiivne dermatiit ^c	Teadmata ^f
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia ^a	Väga sage
	Seljavalu ^a	Väga sage
	Valu jäsemes ^a	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired	Hematuuria ^c	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Suurenenud emakaveritsus ^h	Sage
	Priapism ^c	Aeg-ajalt
	Peenise veritsus ^c	Aeg-ajalt
	Hematospermia ^c	Aeg-ajalt
	Pikenenud erektsioonid ^c	Teadmata ^f
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse ⁱ	Väga sage
	Vedelikupeetus ⁱ	Väga sage
	Näoturse	Sage
	Valu rinnus	Sage

^a Kui sama kõrvaltoime esines enam kui ühe ravimpreparaadi (st matsitentaan, tadalafiil ja Yuvanci) kasutamisel, on esitatud esinemissageduse kategooria, mis peegeldab kõige suuremat esinemissagedust.

^b Ei täheldatud Yuvanci kasutamisel topeltipmeda uuringu andmetel, kuid on teatatud matsitentaani monoterapiaga korral.

^c Hõlmab aneemiat, rauapuudusaneemiat, kroonilise haigusega seotud aneemiat, hemoglobiinisalduse vähenemist, normokroomset aneemiat, pantsütopeeniat, verekaotusaneemiat ja müelofibroosi.

^d Sügelust täheldati matsitentaani kasutamisel esinemissagedusega „aeg-ajalt“.

^e Ei täheldatud Yuvanci kasutamisel topeltipmeda uuringu andmetel, kuid on teatatud tadalafiili monoterapiaga korral.

^f Kõrvaltoimetest ei teatatud registreerimisuuringutes ja neid ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Kõrvaltoimed on lisatud tabelisse turuletulekujärgsete andmete või erektsioonihäire raviks kasutatava tadalafiili kliiniliste uuringute andmete alusel.

^g Hõlmab õhetust ja kuumahoogusid.

^h Hõlmab tugevat menstruaalveritsust, tsüklihäireid veritsust, polümenorraagiat ja vaginaalset hemorraagiat. Esinemissagedus põhineb naiste ekspositsioonil.

ⁱ Hõlmab perifeerset turset, perifeerset paistetust, generaliseerunud turset, paistetust, luuüdi turset, vedelikupeetust, liigse paistetust, turset, hüpertensiooni ja perikardi efusiooni.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpotensioon

Hüpotensiooni on seostatud ERA-de, sh matsitentaani kasutamisega. Yuvanci kasutamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuringu A DUE topeltpimedas osas oli hüpotensiooni esinemissagedus Yuvanci harus 7,5%; matsitentaani ja tadalafiili monoterapia harudes ei teatatud hüpotensiooni juhtudest. Kombineeritud topeltpimedas/avatud uuringus oli hüpotensiooni esinemissagedus Yuvanci kasutamisel 6,5%.

Uuringus SERAPHIN, mis on pikaajaline topeltpime matsitentaani uuring pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, teatati hüpotensioonist 10 mg matsitentaani monoterapia ja platseebo harudes vastavalt 7,0%-l ja 4,4%-l patsientidest.

Turse/vedelikupeetus

Turset/vedelikupeetust on seostatud ERA-de, sh matsitentaani kasutamisega. Yuvanci kasutamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuringu A DUE topeltpimedas osas oli turse/vedelikupeetuse esinemissagedus Yuvanci, matsitentaani ja tadalafiili harudes vastavalt 20,6%, 14,3% ja 15,9%. Kombineeritud topeltpimedas/avatud faasis oli turse/vedelikupeetuse esinemissagedus Yuvanci kasutamisel 17,3%.

Uuringus SERAPHIN oli kõrvaltoime „turse“ esinemissagedus 10 mg matsitentaani monoterapia ja platseebo harudes vastavalt 21,9% ja 20,5%.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Maksa aminotransferaasid

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientide Yuvanci uuringu A DUE topeltpimedal perioodil oli aminotransferaaside aktiivsuse $\geq 3 \times \text{ULN}$ suurenemise esinemissagedus Yuvanci ja tadalafiili harudes vastavalt 1,0% ja 4,5%. Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisest $\geq 3 \times \text{ULN}$ ei teatatud matsitentaani harus. Kombineeritud topeltpimedas/avatud faasis oli Yuvanci harus aminotransferaaside aktiivsuse $\geq 3 \times \text{ULN}$ suurenemise esinemissagedus 3,4% ja aminotransferaaside aktiivsuse $\geq 8 \times \text{ULN}$ suurenemise esinemissagedus 1,1%.

Uuringus SERAPHIN oli aminotransferaaside (ALAT/ASAT) aktiivsuse $> 3 \times \text{ULN}$ suurenemise esinemissagedus 10 mg matsitentaani monoterapia rühmas 3,4% ja platseeborühmas 4,5%. Suurenemised $> 5 \times \text{ULN}$ esinesid 10 mg matsitentaani monoterapia rühmas 2,5%-l patsientidest versus platseeborühma patsientidest 2%-l.

Hemoglobiinisalduse vähenemine ja aneemia

Yuvanci kasutamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuringu A DUE topeltpimedas osas oli aneemia esinemissagedus Yuvanci, matsitentaani ja tadalafiili harudes vastavalt 18,7%, 2,9% ja 2,3%. Hemoglobiinisalduse keskmine vähenemine 16. nädalal võrreldes ravieelsega oli Yuvanci puhul suurema ulatusega kui matsitentaani ja tadalafiili puhul: vastavalt 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) ja 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) Yuvanci, matsitentaani ja tadalafiili harudes. Uuringu topeltpimedas/avatud faasis seostati ravi Yuvanci'ga keskmise hemoglobiinisalduse vähenemisega ravieelselt tasemelt 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) võrra 47. nädalaks (106 patsienti).

Uuringus SERAPHIN seostati 10 mg matsitentaani monoterapiat hemoglobiinisalduse keskmise vähenemisega 1 g/dl (0,69 mmol/l) võrra võrreldes platseeboga.

Vere valgelibled

Yuvanci kasutamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuringu A DUE topeltpimedal perioodil oli leukotsüütide arvu keskmine vähenemine 16. nädalal võrreldes ravieelsega

suurem Yuvanci kui matsitentaani ja tadalafiili puhul: $1,4 \times 10^9/l$ Yuvanci ning $0,5 \times 10^9/l$ matsitentaani ja tadalafiili harudes. Uuringu kombineeritud topeltipimedas/avatud faasis seostati ravi Yuvanci'ga leukotsüütide keskmise arvu vähenemisega 47. nädalal võrreldes ravieelsega $1,2 \times 10^9/l$ võrra (106 patsienti).

Uuringus SERAPHIN seostati 10 mg matsitentaani monoterapiat leukotsüütide keskmise arvu vähenemisega $0,7 \times 10^9/l$ võrra ravieelsega võrreldes *versus* muutuseta platseebot saanud patsientidel.

Trombotsüüdid

Yuvanci kasutamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel uuringu A DUE topeltipimedal perioodil oli trombotsüütide arvu keskmine vähenemine 16. nädalal võrreldes ravieelsega $16,2 \times 10^9/l$ Yuvanci harus, võrreldes väärtustega $19,3 \times 10^9/l$ ja $5,6 \times 10^9/l$ vastavalt matsitentaani ja tadalafiili harudes. Uuringu kombineeritud topeltipimedas/avatud faasis seostati ravi Yuvanci'ga trombotsüütide keskmise arvu vähenemisega 47. nädalal võrreldes ravieelsega $16,6 \times 10^9/l$ võrra (104 patsienti).

Uuringus SERAPHIN seostati 10 mg matsitentaani monoterapiat trombotsüütide keskmise arvu vähenemisega võrreldes ravieelsega $17 \times 10^9/l$ võrra, samas kui platseebot saanud patsientidel oli keskmine vähenemine $11 \times 10^9/l$.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Matsitentaani on tervetele isikutele manustatud kuni 600 mg ühekordse annusena. Kõrvaltoimetenähtedati peavalu, iiveldust ja oksendamist. Tadalafiili on tervetele isikutele manustatud kuni 500 mg ühekordse annusena. Kõrvaltoimed olid sarnased neile, mida täheldati väiksemate annuste korral. Üksikkomponentide andmete alusel ei ole dialüüs tõenäoliselt efektiivne. Üleannustamise korral tuleb rakendada standardseid toetavaid meetmeid vastavalt vajadusele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, kopsu arteriaalse hüpertensiooni vastased ained, ATC-kood: C02KX54.

Toimemehhanism

Yuvanci on kombinatsioonravim, mille üks suukaudne tablett sisaldab kahte komponenti, millel on erinev toimemehhanism pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni leevendamisel: matsitentaani, mis on endoteeliini retseptori antagonist (ERA), ja tadalafiili, mis on fosfodiesterase 5 inhibiitor (PDE5i).

Matsitentaan on suukaudsel manustamisel aktiivne tugevatoimeline endoteeliini (ET) retseptori antagonist, mis on aktiivne nii ET_A kui ka ET_B retseptori suhtes ja ligikaudu 100 korda selektiivsem ET_A kui ET_B suhtes *in vitro*. Matsitentaanil on suur afiinsus ja see püsib kaua inimese kopsuarterite silelihasrakkude ET-retseptorites. $ET-1$ ja selle retseptorid (ET_A ja ET_B) vahendavad mitmesuguseid toimeid, nagu vasokonstriksioon, fibroos, proliferatsioon, hüpertroofia ja põletik. Selliste haiguste korral nagu PAH on paikne ET-süsteem ülesreguleeritud ja osaleb veresoonte hüpertroofia ning organukahjustuste tekkes.

Tadalafiil on tugevatoimeline ja selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mis vastutab tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (*cyclic guanosine monophosphate*, cGMP) lagundamise eest. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on seotud lämmastikoksiidi pidurdatud vabanemisega veresoonte endoteelist, mille tagajärjel väheneb cGMP kontsentratsioon kopsu veresoonte silelihastes. PDE5 on kopsu veresoontes valdav fosfodiesteras. PDE5 inhibeerimine tadalafiili poolt suurendab cGMP kontsentratsiooni, mis põhjustab kopsu veresoonte silelihaste lõõgastumist ja vasodilatsiooni kopsuveresoonkonnas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Yuvanci efektiivsust tõestati rahvusvahelises mitmekeskuselises topeltpimedas adaptiivses randomiseeritud aktiivse kontrolliga paralleelrühmadega uuringus (A DUE) 187-l pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (WHO funktsionaalne klass II...III) patsiendil. Uuringu ülesehituse eesmärgiks oli võrrelda Yuvanci efektiivsust ja ohutust võrreldes nii matsitentaani kui ka tadalafiili monoterapiaga. Patsiendid, kellel kopsuveresoonte resistentsus (*pulmonary vascular resistance*, PVR) oli vähemalt $240 \text{ düüni} \times \text{s/cm}^5$, randomiseeriti saama kas Yuvanci't (10 mg matsitentaani ja 40 mg tadalafiili) ($n = 108$), 10 mg matsitentaani monoterapiat ($n = 35$) või 40 mg tadalafiili monoterapiat ($n = 44$) üks kord ööpäevas.

Patsientidele, kes ei saanud ravieelselt PDE5 inhibiitori raviannust, manustati 1-nädalase tiitrimisperioodi jooksul 10 mg matsitentaani ja 20 mg tadalafiili.

Patsiendid, kes said ravi topeltpimeda raviperioodi jooksul ($n = 186$), ei olnud kas eelnevalt saanud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni spetsiifilist monoterapiat (52,7%) või olid saanud ravi ERA-ga (17,2%) või PDE5 inhibiitoriga (30,1%). Kaasatud patsientidel oli idiopaatiline PAH (50,5%), pärilik PAH (4,8%), sidekoehaigusega seotud PAH (34,9%) või kaasasündinud südamehaigusega seotud PAH (3,2%). Keskmine vanus oli 50,2 aastat (vahemik 18...80), 20,4% patsientidest olid ≥ 65 -aastased, 22% olid mehed ja 61,8% europiidest rassist. Uuringusse kaasamise hetkel oli 51,1%-l patsientidest WHO II funktsionaalne klass ja 48,9%-l oli WHO III funktsionaalne klass.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli PVR-i muutus, väljendatuna 16. nädala ja ravieelse taseme suhtarvuna pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel võrdlevalt Yuvanci *versus* üksikkomponentide monoterapiate puhul.

Teisene põhitulemusnäitaja oli keskmise 6 minuti kõndimisdistantsi (*6-minute walk distance*, 6MWD) muutus võrreldes ravieelsega 16. ravinädalal pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel Yuvanci *versus* üksikkomponentide monoterapiate võrdlemiseks.

Hemodünaamika

Ravi Yuvanci'ga andis tulemuseks statistiliselt olulise toime 0,71 (95% CI 0,61; 0,82, $p < 0,0001$), mis tähendab PVR-i vähenemist 29% võrra võrreldes matsitentaaniga, ning 0,72 (95% CI 0,64; 0,80, $p < 0,0001$), mis tähendab PVR-i vähenemist 28% võrra võrreldes tadalafiiliga (tabel 2). Yuvanci efektiivsuse järjepidevust esmase lõpptulemusnäitaja puhul täheldati alarühmade lõikes, sh vanus, sugu, rass ja ravieelne WHO funktsionaalne klass. Lisaks täheldati efektiivsuse järjepidevust patsientidel, kes ei olnud kas eelnevalt ravi saanud või olid varem saanud ravi kas ERA-ga või PDE5 inhibiitoriga.

Tabel 2. PVR-i muutus võrreldes ravieelsega 16. ravinädalaks

	Ravi mittesaanud ja varasem ravi ERA-ga		Ravi mittesaanud ja varasem ravi PDE5 inhibiitoriga	
	Matsitentaan ($n = 35$)	Yuvanci ($n = 70$)	Tadalafiil ($n = 44$)	Yuvanci ($n = 86$)
Ravieelne keskmine PVR (95% CI)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1020)

Keskmise PVR-i vähenemine 16. nädalal (düüni $\times$ s/cm ⁵) (95% CI)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Geomeetriline keskmine PVR (16. nädal / ravieelne) (95% CI)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
Geomeetrilised keskmised suhted (95% CI)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-poolne p-väärtus		< 0,0001		< 0,0001

PVR = kopsuveresoonte resistentsus; CI = usaldusintervall; n = patsientide arv.

Koormustaluvus

Yuvanci kasutamisel täheldati 6MWD väärtuse numbrilist suurenemist võrreldes kas matsitentaani või tadalafiiliga (tabel 3).

Tabel 3. Keskmise 6MWD muutus võrreldes ravieelsega 16. ravinädalaks

	Ravi mittesaanud ja varasem ravi ERA-ga		Ravi mittesaanud ja varasem ravi PDE5 inhibiitoriga	
	Matsitentaan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafiil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Ravieelne keskmine (95% CI)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Muutus võrreldes ravieelsega 16. nädalal (m) keskmine (95% CI)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Keskmised erinevused (95% CI)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-poolne p-väärtus		0,38		0,06

CI = usaldusintervall; 6MWD = 6 minuti kõndimisdistants; n = patsientide arv

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Yuvanci'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Yuvanci koosseisus manustatud matsitentaani ja tadalafiili biosaadavus oli võrreldav sellega, kui matsitentaani 10 mg ja tadalafiili 40 mg annuseid manustati samaaegselt eraldi preparaatidena; bioekvivalentsus tuvastati pärast ühekordse annuse manustamist tervetele isikutele. Tõestati ka Yuvanci (10 mg matsitentaani/20 mg tadalafiili) bioekvivalentsus 10 mg matsitentaani ja 20 mg tadalafiili üksikkomponentidega.

Imendumine

Yuvanci (10 mg matsitentaani/40 mg tadalafiili) tableti manustamisel tervetele isikutele koos rasvarikka toiduga ei täheldatud toidu mõju matsitentaani farmakokineetikale ja tadalafiili AUC ei muutunud, samas kui C_{max} suurenes 45% võrra. Seda tadalafiili C_{max}-i suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Pärast Yuvanci (10 mg matsitentaani ja 20 mg tadalafiili) tableti manustamist tervetele isikutele rasva- ja kaloririkka toidu järel ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi 10 mg matsitentaani ja 20 mg tadalafiili farmakokineetikas.

Matsitentaan

Matsitentaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu 9 tundi pärast manustamist.

Tadalafiil

Tadalafiil imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ning aja mediaan keskmise maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni plasmas (C_{max}) pärast annustamist on ligikaudu 2 tundi. Tadalafiili absoluutset biosaadavust pärast suukaudset manustamist ei ole kindlaks tehtud.

Jaotumine

Matsitentaan

Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit seonduvad suures ulatuses plasmavalkudega (> 99%), eelkõige albumiiniga ja vähemal määral alfa-1-happe glükoproteiiniga. Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ACT-132577 jaotuvad hästi kudedesse, mida näitavad matsitentaani ja ACT-132577 vastavalt ligikaudu 50 l ja 40 l suurused jaotusruumalad (V_{ss}/F).

Tadalafiil

Keskmine jaotusruumala on ligikaudu 77 l, mis näitab, et tadalafiil jaotub kudedesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide juures seondub 94% tadalafiilist plasmas valkudega. Neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta valkudega seondumist.

Tervete isikute ejakulaadis tuvastati vähem kui 0,0005% manustatud annusest.

Biotransformatsioon

Matsitentaan

Matsitentaanil on neli esmast metabolismi rada. Sulfamiidi oksüdatiivse depropülatsiooni tulemusena tekib farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit. See reaktsioon sõltub tsütokroom P450 süsteemist (CYP), põhiliselt CYP3A4-st (ligikaudu 99%) ja vähesel määral CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 osalusest. Aktiivne metaboliit ringleb inimese vereplasmas ja võib anda panuse farmakoloogilisse toimesse. Teistes metabolismiradades tekivad farmakoloogilise aktiivsusega produktid. Neist radadest omab põhirolli CYP2C9, vähesel määral panustavad CYP2C8, CYP2C19 ja CYP3A4.

Tadalafiil

Tadalafiil metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 isoensüümi abil. Peamine ringlev metaboliit on metüülkatehoolglükuroniid. See metaboliit omab PDE5 suhtes vähemalt 13 000 korda nõrgemat toimet kui tadalafiil, mistõttu ei avalda see eeldatavasti kliinilist toimet täheldatud metaboliidisisalduste korral.

Eritumine

Matsitentaan

Matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid plasmas vähenevad aeglaselt, vastavate näivate poolväärtusaegadega ligikaudu 16 tundi ja 48 tundi. Matsitentaan eritub alles pärast ulatuslikku metabolismi. Põhiline eliminatsioonitee on uriiniga, millega väljub ligikaudu 50% annusest.

Tadalafiil

Tervetel isikutel on tadalafiili keskmine oraalne kliirens 3,4 l/h ja keskmine poolväärtusaeg 24 tundi.

Tadalafiil eritub ülekaalukalt inaktiivsete metaboliitidena, peamiselt roojaga (ligikaudu 61% annusest) ja vähemal määral uriiniga (ligikaudu 36% annusest).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Matsitentaan

Matsitentaani farmakokineetika pärast korduvat manustamist on annusega proportsionaalne kuni annuseni 30 mg (kaasa arvatud).

Tadalafiil

Annusevahemikus 2,5 kuni 20 mg suureneb tadalafiili ekspositsioon (AUC) tervetel isikutel annusega proportsionaalselt. Annusevahemikus 20 mg kuni 40 mg täheldatakse ekspositsiooni tõusu, mis on vähem kui proportsionaalne. Manustades tadalafiili annustes 20 mg ja 40 mg üks kord ööpäevas, saavutatakse tasakaalukontsentratsioon plasmas 5 päeva jooksul ning ekspositsioon on ligikaudu 1,5-kordne võrreldes sellega, mis saadakse pärast ühekordse annuse manustamist.

Farmakokineetilised koostoimeuuringud

Kliiniliste annuste juures ei mõjuta matsitentaan ja tadalafiil teadaolevalt CYP450 isovorme ega transportereid.

Matsitentaan või tadalafiil kui ravimite transportvalkude substraadid

Matsitentaan ei ole P-gp/MDR-1 substraat. Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ei ole olulised OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid, kuid sisenevad maksa passiivse difusiooni teel. Tadalafiil on P-gp substraat.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Yuvanci farmakokineetikat uuritud.

Raske neerukahjustusega patsientidel suurenesid matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi ekspositsioonid vastavalt 1,3 ja 1,6 korda. Neid suurenemisi ei peeta matsitentaani monoteraapia puhul kliiniliselt oluliseks.

Kerge (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min) või mõõduka (kreatiniini kliirens 31...50 ml/min) neerukahjustusega patsientidel ning dialüüsravi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel läbi viidud kliinilise farmakoloogia uuringutes oli pärast ühekordse tadalafiili annuse (5...20 mg) manustamist tadalafiili ekspositsioon (AUC) suurenenud ligikaudu kaks korda. Hemodialüüsi saavatel patsientidel oli C_{max} 41% suurem kui tervetel isikutel. Tadalafiili eliminatsioonis on hemodialüüsil tühine osa.

Yuvanci't ei soovitata dialüüsipatsientidele või raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele seoses tadalafiili suurenenud ekspositsiooniga (AUC), kliinilise kogemuse puudumisega ja asjaoluga, et dialüüsiga ei ole võimalik ravimi kliirensit mõjutada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Yuvanci farmakokineetikat ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel.

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega isikutel vähenes matsitentaani ekspositsioon vastavalt 21%, 34% ja 6% ning aktiivse metaboliidi ekspositsioon vastavalt 20%, 25% ja 25% võrra. Seda vähenemist ei peeta matsitentaani monoteraapia puhul kliiniliselt oluliseks.

Pärast 10 mg tadalafiili manustamist kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A ja B) patsientidele on tadalafiili ekspositsioon (AUC) võrreldav tervetel uuritavatel täheldatud ekspositsiooniga. Tadalafiili ohutuse kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) on olemas piiratud kliinilised andmed. Puuduvad andmed tadalafiili üks kord ööpäevas annustamise kohta maksakahjustusega patsientidele.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendid

Matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi ekspositsioonid olid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel vastavalt ligikaudu 1,2 korda ja 1,3 korda suuremad kui tervetel isikutel.

Tadalafiili ekspositsioon oli pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel 1,3 korda suurem kui tervetel isikutel.

Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Matsitentaani ja tadalafiili farmakokineetikas ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi eakatel ega tulenevalt rassist või soost.

Diabeediga patsientidel ei täheldatud tadalafiili farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Yuvanci'ga ei ole mittekliinilisi uuringuid läbi viidud. Mittekliinilised toksikoloogilised andmed põhinevad eraldi matsitentaani ja tadalafiiliga läbi viidud uuringutel.

Matsitentaan

Koortel täheldati pärast 4...39-nädalast ravi koronaararterite sisekesta paksenemist inimese ekspositsioonist 17 korda suurema ekspositsiooni korral. Liikide erineva tundlikkuse ja ohutuspiiri tõttu ei peeta seda leidu inimestel asjakohaseks.

Matsitentaan ei olnud genotoksiline standardsetes *in vitro* ja *in vivo* uuringuseeriates. Matsitentaan ei olnud fototoksiline *in vivo* pärast ühekordset annust ekspositsioonide juures, mis ületasid kuni 24-kordselt ekspositsioone inimesel.

2-aastase kestusega kartsinogeensuse uuringutes ei leitud kartsinogeenset potentsiaali rottidel ja hiirtel ekspositsioonide juures, mis ületasid vastavalt 18- ja 116-kordselt ekspositsioone inimesel.

Isaste rottide ja koorte korduvtoksilisuse uuringutes täheldati munandite tuubulite dilatatsiooni ohutuspiiridega vastavalt 11,6 ja 5,8. Tuubulite dilatatsioon oli täielikult pöörduv. Pärast 2-aastast ravi täheldati rottidel munandite tuubulite atroofiat inimese ekspositsioonist 4 korda suurema ekspositsiooni korral. Hüpospermatogeneesi täheldati rottide eluaegses kartsinogeensuse uuringus ja koorte korduva annuse toksilisuse uuringutes ekspositsioonide juures, mille puhul ohutuspiirid on rottidel 9,7 ja koortel 23. Rottidel olid fertiilsuse ohutuspiirid vastavalt 18 isastel ja 44 emastel.

Matsitentaan oli küülikutele ja rottidele teratogeenne kõikide testitud annuste puhul. Mõlemal liigil esines südame-veresoonkonna ja alalõualuu kaare fusiooni häireid.

Matsitentaani manustamine emastele rottidele alates hilisest tiinusest ja laktatsiooni perioodi jooksul ekspositsioonide juures, mis emasloomal ületasid 5-kordselt ekspositsioone inimesel, põhjustas

poegade elulemuse vähenemist ja järglaste reproduktsioonivõime halvenemist pärast nende kokkupuudet matsitentaaniga emakasiseselt tiinuse lõppjärgus ja piima kaudu imetamisperioodil.

Noorte rottide ravi alates 4. sünnijärgsest päevast kuni 114. päevani põhjustas kaaluübe vähenemist, mille tagajärjeks olid teised mõjud arengule (munandite laskumise kerge hiline mine, pikkade luude pöörduv lühenemine, innatsükli pikenemine). Ekspositsioonide juures, mis ületasid 7-kordselt ekspositsioone inimesel, täheldati implantatsioonielsete ja -järgsete kadude kerget suurenemist, poegade keskmise arvu vähenemist ning munandite ja munandimanuste kaalu vähenemist. Ekspositsioonide juures, mis ületasid 3,8-kordselt ekspositsioone inimesel, täheldati munandite tuubulite atroofiat ja mõju reproduktiivsuse näitajatele ja sperma morfoloogiale.

Tadalafiil

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Hüdroksüpropüültselluloos
Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos (E463a)
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat (E470b)
Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Polüsorbaat 80 (E433)
Povidoon (E1201)
Naatriumtärklisglükolaat
Naatriumlaurüülsulfaat

Yuvanci 10 mg/20 mg tableti kate

Hüpromelloos
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Laktoosmonohüdraat
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg tableti kate

Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Yuvanci 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsioonilised üksikannuselised alumiiniumblistrites, mis sisaldavad integreeritud kuivatusainet. Ravimiga kokkupuutuv kiht on polüetüleenist ega sisalda kuivatusainet.

Yuvanci 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsioonilised üksikannuselised alumiiniumblistrites, mis sisaldavad integreeritud kuivatusainet. Ravimiga kokkupuutuv kiht on polüetüleenist ega sisalda kuivatusainet.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: XXXX

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Yuvanci't turustatakse, antakse kõigile patsientidele, kes eeldatavasti hakkavad Yuvanci't kasutama, järgmine teabematerjal:

- Patsiendikaart.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Yuvanci 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
macitentanum/tadalafilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani ja 20 mg tadalafiili.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1859/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yuvanci 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
macitentanum/tadalafilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag Int

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Yuvanci 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
macitentanum/tadalafilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani ja 40 mg tadalafiili.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati.
Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/24/1859/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

<Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yuvanci 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
macitentanum/tadalafilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag Int

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Patsiendikaart

Lehekülg 1

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks See kaart sisaldab tähtsat ohutuslast teavet, millest peate olema teadlik Yuvanci[®]ga ravi saamisel. Kandke seda kaarti alati kaasas ja näidake seda igale teid ravivale arstile. Yuvanci[®] 10 mg/20 mg Yuvanci[®] 10 mg/40 mg matsitentaan/tadalafiil õhukese polümeerikattega tabletid ET	On oluline, et teatate viivitamatult teile ravimit määranud arstile rasedusest või mis tahes kõrvaltoimetest, mis tekivad ravi ajal Yuvanci[®]ga. Ravikeskus: Ravi määranud arsti nimi: Ravi määranud arsti telefoninumber:
--	---

Lehekülg 3

Rasedus Yuvanci võib kahjustada loote arengut. Seetõttu ei tohi te raseduse ajal Yuvanci[®]t võtta ja samuti ei tohi te raseduda sel ajal, kui võtate Yuvanci[®]t. Kui teil on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, võib rasedumine lisaks ka teie haiguse sümptomeid oluliselt süvendada.	Rasestumisvastased vahendid Yuvanci võtmise ajal peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast vahendit (kontratseptsioon). Kui teil on mis tahes küsimusi, pidage kindlasti nõu oma arstiga. Enne ravi alustamist Yuvanci[®]ga ja ravi ajal peate te tegema üks kord kuus rasedustesti, isegi kui te arvate, et ei ole rase.
---	--

Lehekülg 5

Nagu teisedki samasse rühma kuuluvad ravimid, võib Yuvanci kahjustada maksa. Arst teeb teile enne Yuvanci[®]ga ravi alustamist ja ravi ajal vereanalüüsi veendumaks, et teie maks töötab normaalselt. Häiretele maksa töös võivad viidata järgmised nähud: • iiveldus (tung oksendada) • oksendamine • palavik (kõrge kehatemperatuur) • kõhuvalu • ikterus (naha või silmavalgete muutumine kollaseks) • tume uriin • nahasügelus • letargia või kurnatus (ebatavaline väsimustunne) • gripilaadne sündroom (liigese- ja lihasevalu koos palavikuga)	Kui te märkate endal mõnda neist nähtudest, rääkige sellest viivitamatult oma arstile. Kui teil on mis tahes küsimusi oma ravi kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
--	--

Lehekülg 2

Lehekülg 4

Lehekülg 6

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Yuvanci 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid Yuvanci 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid matsitentaan/tadalafiil (*macitentanum/tadalafilum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Yuvanci ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Yuvanci võtmist
3. Kuidas Yuvanci't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Yuvanci't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Yuvanci ja milleks seda kasutatakse

Yuvanci sisaldab kahte toimeainet – matsitentaani ja tadalafiili. Matsitentaan kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse endoteeliini retseptori antagonistideks (ERA). Tadalafiil kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse 5. tüüpi fosfodiesteraasi inhibiitoriteks (PDE5i).

Yuvanci't kasutatakse täiskasvanutel Maailma Terviseorganisatsiooni (*World Health Organization*, WHO) II või III klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni pikaajaliseks raviks. Seda kasutatakse alternatiivse võimalusena selle asemel, et võtta korraga matsitentaani ja tadalafiili üksiktablette.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on kõrge vererõhk südamest kopsudesse verd kandvates veresoontes (kopsuarterites). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni korral need arterid kitsenevad ja nii peab süda neist vere läbipumpamiseks tugevamini lööma. See tekitab inimestel väsimust, pearinglust ja hingeldust. Haiguse klass peegeldab haiguse tõsidust: II klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientide füüsiline aktiivsus on veidi piiratud, aga III klassi haigusega patsientide füüsiline aktiivsus on oluliselt piiratud.

Yuvanci laiendab kopsuartereid, et südamel oleks kergem neist verd läbi pumbata. See langetab vererõhku, leevendab sümptomeid ning parandab füüsilist võimekust ja kergendab haiguse kulgu.

2. Mida on vaja teada enne Yuvanci võtmist

Yuvanci't ei tohi võtta

- kui olete matsitentaani, tadalafiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on viimase 90 päeva jooksul olnud südameinfarkt;
- kui olete rase või kui võite rasestuda, sest te ei kasuta usaldusväärset rasestumisvastast vahendit (kontratseptsioon). Vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine“;
- kui te toidate last rinnaga. Vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine“;
- kui teil on raske maksahaigus või kui teie maksaensüümide aktiivsus veres on väga kõrge. Pidage nõu oma arstiga, kes otsustab, kas see ravim on teile sobiv;

- kui teil on väga madal vererõhk (90/50 mmHg);
- kui võtate nitraate või riotsiguaati. Vt lõik 2 „Muud ravimid ja Yuvanci“;
- kui teil on kunagi olnud mittearteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärv neuropaatia (NAION), seisund, mida kirjeldatakse ka kui „silmainfarkti“, mille korral tekib nägemiskaotus silma verevarustuse vähenemise tõttu.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, palun **rääkige sellest oma arstile.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teile on vaja teha arsti määratud laboratoorseid vereanalüüse enne Yuvanci võtmist ja ravi ajal:

Kui olete rasestumisvõimeline naine, palub arst teil teha rasedustesti, enne kui hakkate Yuvanci' t võtma, ja ravi käigus regulaarselt (üks kord kuus). Vt lõik 2 „Rasedus ja imetamine“.

Arst teeb teile vereanalüüse, et kontrollida:

- kas teie maks töötab normaalselt
- ega teil ei ole aneemiat (vere punaliblede arvu vähenemine).

Yuvanci võib suurendada maksaensüümide (valgud) aktiivsust, mis võib viidata sellele, et teie maks ei tööta normaalselt. Võimalikele häiretele maksa töös viitavad ka järgmised sümptomid:

- iiveldus
- oksendamine
- palavik
- kõhuvalu
- naha või silmavalgete kollasus (ikterus)
- tume uriin
- nahasügelus
- ebataoline väsimustunne (letargia või kurnatus)
- gripilaadne sündroom (liigese- ja lihasevalu koos palavikuga).

Kui märkate mõnda neist nähtudest ravi ajal Yuvanci'ga, **rääkige sellest viivitamatult oma arstile.**

Yuvanci võib põhjustada aneemiat (vere punaliblede väike arv). Kui teil tekib mis tahes järgmine näht, mis võib olla aneemia sümptom, **rääkige sellest oma arstile:**

- pearinglus
- väsimus
- üldine halb enesetunne
- nõrkus
- kiire südame löögisagedus
- palpitatsioonid (jõulised südamelöögid, mis võivad olla kiired või ebaregulaarsed)
- kahvatus.

Enne tablettide võtmist rääkige oma arstile, kui teil on

- mis tahes kardiovaskulaarne haigus (seotud teie südame või veresoontega), välja arvatud teie pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, sh:
 - aordi- ja mitraalklappide haigus (südameklappide probleem, mis võib häirida verevoolu)
 - perikardi ahenemine (seisund, mille korral südant ümbritsev paun (perikard) muutub kitsamaks, häirides normaalset südametööd)
 - restriktiivne või kongestiivne kardiomiopaatia (seisund, mille korral südamelihase muutub jäigaks või nõrgaks, mis põhjustab südame pumpamisvõime vähenemist)
 - vasaku vatsakese düsfunktsioon (seisund, mille korral südame vasakul poolel on raskusi vere efektiivsel pumpamisel ülejäänud kehasse)
 - arütmia (südame rütmihäired)

- südame isheemiatõbi (südamehaigus, mille põhjuseks on südamelihast varustavate veresoonte ahenemine või ummistus)
- ravimata hüpertensioon (kõrge vererõhk, mida ei ole korralikult kontrolli alla saadud)
- probleemid vererõhuga, nagu märkimisväärne vererõhu langus püsti tõustes või kui vererõhk on püsivalt normaalsest madalam
- mis tahes pärilik haigus, mis kahjustab silma võrkkesta (silmapõhjas asuv valgustundlik kiht)
- raske maksahaigus
- raske neeruhaigus

Rääkige oma arstiga enne Yuvanci kasutamist, kui teil on probleeme neerudega. Teil võib olla suurem risk madala vererõhu ja aneemia tekkeks ravi ajal Yuvanci'ga.

Pulmonaalse venooclusiivse haigusega (kopsuveenide ummistus) patsientidel võivad pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimid, sh Yuvanci põhjustada kopsuturset (vedeliku kogunemine kopsudes). **Rääkige viivitamatult oma arstile**, kui teil tekivad Yuvanci't võttes kopsuturse nähud, nagu

- äkiline ja tuntav õhupuuduse suurenemine
- köhimine
- väsimus pärast pingutust
- hingamisraskus rahulikult lamades

Enne Yuvanci võtmist **rääkige oma arstile**, kui teil on ükskõik milline peenise deformatsioon, nagu:

- angulatsioon – seisund, mil peenis on kõverdunud, võimalik, et korgaskeha fibroosi tõttu (teatud peenisekudede armistumine).
- Peyronie' haigus, täiskasvanud meestel esinev haigus, kui peenisel on tuntav armkoest naast, millega kaasub peenise kõverdumine.
- või seisund, mis võib soodustada priapismi (püsiv ja valulik erektsioon, mis võib tekkida ilma seksuaalse stimulatsioonita), nagu vere punaliblede haigus (sirprakuline aneemia), luuüdi vähk (hulgimüeloom) või vererakkude vähk (leukeemia).

Otsige viivitamatult arstiabi, kui teil tekib ravi ajal Yuvanci'ga erektsioon, mis kestab 4 tundi või kauem.

Tadalafiili ja PDE5 inhibiitorite kasutamisel on esinenud nägemise halvenemist ja järsku nägemiskaotust. Kui teil tekib ravi ajal järsk nägemise halvenemine või nägemiskaotus või kui teie nägemine on moonutatud või hägustunud, lõpetage Yuvanci võtmine ja **pöörduge viivitamatult oma arsti poole**.

Pärast taladafiili kasutamist on mõnedel patsientidel täheldatud järsku tekkinud kuulmise halvenemist või kadumist. Kuigi ei ole teada, kas see toime on otseselt seotud taladafiiliga, **võtke** kuulmise halvenemise või järsku tekkiva kuulmiskaotuse korral **viivitamatult ühendust oma arstiga**.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest Yuvanci't ei ole lastel uuritud.

Muud ravimid ja Yuvanci

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Yuvanci't, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- riotsiguaat (pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensiooni ravim)
- nitraadid, nagu nitroglütseriin, isosorbiid ja amüülnitraat (valu vastu rinnus).

Palun rääkige oma arsti või apteekriga, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest, sealhulgas:

Ravimid, mis võivad vähendada Yuvanci efektiivsust, vähendades Yuvanci kogust teie veres, sh:

- liht-naistepuna ürt (taimne preparaat depressiooni raviks)
- fenütoiin või karbamasepiin (epilepsia ravim)
- rifampitsiin (antibiootikum infektsioonide raviks)

Ravimid, mis võivad suurendada Yuvanci kõrvaltoimete riski, sh:

- klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin, erütromütsiin (antibiootikumid infektsioonide raviks)
- ritonaviir, sakvinaaviir (kasutatakse HIV infektsioonide raviks)
- doksasosiin (kasutatakse kõrgvererõhutõve või eesnäärmeprobleemide raviks)
- nefasodoon (kasutatakse depressiooni raviks)
- ketokonasool (välja arvatud šampooni koostises), flukonasool, itrakonasool, mikonasool, vorikonasool (seeninfektsioonide ravimid)
- amiodaroon (südamelöökide kontrollimiseks)
- tsüklosporiin (kasutatakse elundi siirdamise järel äratõukereaktsiooni ärahoidmiseks), diltiaseem, verapamiil (kõrgvererõhutõve või spetsiifiliste südameprobleemide raviks)
- prostatsükliin ja sarnased ravimid, nagu epoprostenool ja iloprost (kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni, kopsukoe armistumise ja arterite ummistumise raviks).

Yuvanci koos toidu ja alkoholiga

Kui te võtate toidulisandina piperiini, võib see muuta teie organismi vastust mõnedele ravimitele, sh Yuvanci'le. Kui see kehtib teie kohta, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.

Alkoholitarbimine võib ajutiselt teie vererõhku langetada. Kui te olete võtnud või on plaanis võtta Yuvanci't, vältige alkoholi liigtarbimist (üle 5 alkoholiühiku), sest see võib suurendada pearingluse tekkeriski püsti tõusmisel.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Yuvanci't ei tohi võtta raseduse ajal, sest see võib kahjustada loodet. Vt lõik 2 „Yuvanci't ei tohi võtta“.

- Kui on võimalik, et te võite rasestuda, kasutage usaldusväärset rasestumisvastast vahendit (kontratseptsioon) sel ajal, kui te võtate Yuvanci't. Pidage rasestumisvastaste vahendite suhtes nõu oma arstiga.
- Ärge võtke Yuvanci't, kui te olete rase või kavatsete rasestuda.
- Kui te rasestute või arvate, et võite olla rase Yuvanci võtmise ajal või rasestute vahetult pärast Yuvanci võtmise lõpetamist (kuni 1 kuu), **pöörduge viivitamatult oma arsti poole.**

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, palub arst teil teha rasedustesti enne ravi alustamist Yuvanci'ga ja regulaarselt (üks kord kuus) Yuvanci võtmise ajal.

Ei ole teada, kas Yuvanci eritub rinnapiima. Ärge imetage last ravi ajal Yuvanci'ga. Rääkige oma arstile, kui kavatsete last rinnaga toita. Vt lõik 2 „Yuvanci't ei tohi võtta“:

Viljakus

Yuvanci võib meestel vähendada spermakogust. Kui kavatsete lapsi saada, pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Yuvanci võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu peavalu ja madal vererõhk (loetletud lõigus 4), ja ka pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomid võivad vähendada teie autojuhtimise võimet.

Kontrollige hoolikalt, kuidas Yuvanci teile mõjub, enne kui juhite autot või käsitsete mis tahes masinaid.

Yuvanci sisaldab laktoosmonohüdraati ja naatriumi

- Yuvanci sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima oma arstiga.
- Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Yuvanci't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Yuvanci soovitatav annus on üks 10 mg/40 mg tablett üks kord ööpäevas. Mõnel juhul võib arst alustada teie ravi väiksema annusega 10 mg/20 mg üks kord ööpäevas. See võimaldab teie kehal uue ravimiga harjuda. Seejärel, kui ravim on talutav, suurendab arst teie annust ühe 10 mg/40 mg tabletti üks kord ööpäevas.

Neelake tablett alla tervelt koos klaasitäie veega. Tabletti ei tohi närida ega murda. Te võite võtta Yuvanci't koos toiduga või ilma. Kõige parem on võtta tablett iga päev samal kellaajal.

Kui te võtate Yuvanci't rohkem, kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti või apteekriga. Teil võib tekkida ükskõik milline neist kõrvaltoimetest, mida on kirjeldatud lõigus 4.

Kui te unustate Yuvanci't võtta

Kui te unustate Yuvanci't võtta, võtke annus niipea kui see teile meenub ning seejärel jätkake tablettide võtmist tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Yuvanci võtmise

Yuvanci on ravim, mida te peate oma pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kontrolli all hoidmiseks võtma pidevalt. Ärge lõpetage Yuvanci võtmist enne, kui olete koos arstiga selles kokku leppinud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Allpool on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati Yuvanci kasutamisel või millest on varem teatatud Yuvanci koostisse kuuluvate toimeainete (matsitentaan või tadalafiil) kasutamisel ning mis võivad esineda ka Yuvanci kasutamisel.

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, lõpetage ravimi kasutamine ja otsige viivitamatult arstiabi:

- tõsised allergilised reaktsioonid (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
 - sümptomite hulka kuuluvad turse silmade, näo, huulte, keele või kurgu piirkonnas, mis võib olla eluohtlik, kui kurguturse sulgeb hingamisteed. Kui teil tekib ravi ajal Yuvanci'ga mis tahes selline sümptom, otsige viivitamatult arstiabi.
- valu rinnus (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
 - kui teil tekib ravi ajal Yuvanci'ga valu rinnus, otsige viivitamatult arstiabi. Ärge kasutage sümptomite leevendamiseks nitraate.

- priapism, pikenenud ja võimalik, et valulik erektsioon, mis võib esineda ilma seksuaalse stimulatsioonita (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)
 - kui teil tekib ravi ajal Yuvanci'ga erektsioon, mis kestab üle 4 tunni, otsige viivitamatult arstiabi.
- järsk nägemiskaotus või moonutatud, hägustunud, ähmane tsentraalne nägemine või järsku tekkiv nägemisteravuse langus (ei ole teada, kui tihti inimestel sellised kõrvaltoimed võivad esineda)
 - kui teil tekib ravi ajal Yuvanci'ga mõni neist kõrvaltoimetest, otsige viivitamatult arstiabi.

Teised kõrvaltoimed võivad olla

Väga sage (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- Turse/vedelikupeetus (paistetus), eeskätt hüppeliigeste ja labajala piirkonnas
- Peavalu
- Aneemia (vere punaliblede arvu vähenemine) või vähenenud hemoglobiinisaldus (hemoglobiin on verepunalibledes sisalduv valk, mis transpordib organismis hapnikku)
- Iiveldus
- Düspepsia (seedehäire)
- Kõhuvalu
- Ebamugavustunne kõhus
- Nasofarüüngiit (kurgu ja nina põletik)
- Bronhiit (hingamisteede põletik)
- Müalgia (lihasevalud)
- Seljavalu
- Valu kätes ja jalgades
- Õhetus (nahapunetus).

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Oksendamine
- Gastroösofageaalne reflukshaigus (maohappe tagasivool)
- Sünnikoop (minestamine)
- Migreen
- Gripp
- Kuseteede infektsioon (uriini kogumise ja väljutamisega seotud kehaosade infektsioon)
- Hingamisteede infektsioon (hingamissüsteemi infektsioon, rindkere või nina, ninakõrvalkoobaste või kurgu infektsioon, külmetushaigus)
- Farüüngiit (kurgupõletik)
- Ninaverejooks
- Palpitatsioonid (jõulised südamelöögid, mis võivad olla kiired või ebaregulaarsed)
- Tahhükardia (kiire südame löögisagedus)
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, nähtav vereanalüüsides
- Leukopeenia (vere valgeliblede väike arv)
- Trombotsütopeenia (vereliistakute, vere hüübimises osalevate verekomponentide väike arv)
- Hüpotensioon (madal vererõhk)
- Hägune nägemine (ähmane nägemine)
- Emakaverejooksu (emakaga seotud verejooks) tugevnemine
- Lööve
- Ülitundlikkus (allergilised reaktsioonid), sh sügelus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Krambihood
- Mööduv amneesia (mööduv mälukaotus)
- Südame äkksurm (kui süda jääb järsku seisma, mis viib teadvusekaotuse ja surmani)
- Urtikaaria (nõgestõbi)
- Hüperhidroos (liigne higistamine)

- Peenise hemorraagia (peenise veritsus)
- Hematospermia (veri seemnevedelikus ja/või uriinis)
- Tinnitus (helin kõrvus)
- Hematuuria (veri uriinis).

Teadmata (ei saa hinnata)

- Insult
- Müokardiinfarkt (südameinfarkt)
- Ebastabiilne stenokardia (valu rinnus)
- Ventrikulaarne arütmia (südame rütmihäire, mis pärineb alumistest südamekambritest)
- Stevensi-Johnsoni sündroom (raskekujuline lööve villide ja naha koorumisega, eeskätt suu, nina, silmade ja suguelundite piirkonnas)
- Eksfoliatiivne dermatiit (naha ketendus või irdumine)
- Võrkkesta veresoone ummistus (verehüüve silma veresoones, mis võib põhjustada hägust nägemist või nägemiskaotust)
- Nägemisvälja defekt
- Järsku tekkiv kuulmiskaotus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Yuvanci't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Yuvanci't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast lühendit „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Yuvanci sisaldab

Toimeained on matsitentaan ja tadalafiil.

Üks 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani ja 20 mg tadalafiili.

Üks 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani ja 40 mg tadalafiili.

Teised koostisosad on:

Tableti tuum

Hüdroksüpropüülselluloos

Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos (E463a)

Laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Yuvanci sisaldab laktoosi“)

Magneesiumstearaat (E470b)

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)

Polüsorbaat 80 (E433)

Povidoon (E1201)

Naatriumtärklisglükolaat (vt lõik 2 „Yuvanci sisaldab naatriumi“)
Naatriumlaaurüülsulfaat

Tableti kate
Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E171)
Triatsetiin (E1518)
Talk (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad ka punast raudoksiidi (E172) ja kollast raudoksiidi (E172).

Kuidas Yuvanci välja näeb ja pakendi sisu

Yuvanci 10 mg/20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad piklikud tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „MT“ ja teisel küljel on „1020“. Yuvanci 10 mg/20 mg tarnitakse pakendis, milles on 30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes alumiiniumblistrites, mis sisaldavad integreeritud kuivatusainet.

Yuvanci 10 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged kuni peaaegu valged piklikud tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „MT“ ja teisel küljel on „1040“. Yuvanci 10 mg/40 mg tarnitakse pakendis, milles on 30 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannuselistes alumiiniumblistrites, mis sisaldavad integreeritud kuivatusainet.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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: +30 210 80 90 000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.