

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania ja 20 mg tadalafiilia.

Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania ja 40 mg tadalafiilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 10 mg/20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää noin 147 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi 10 mg/40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää noin 253 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunaisia, pitkänomaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden koko on 13 mm × 6 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 1020 ja vastakkaiselle puolelle MT.

Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoisia tai lähes valkoisia, pitkänomaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden koko on 15 mm × 7 mm ja joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 1040 ja vastakkaiselle puolelle MT.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yuvanci on tarkoitettu keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH) pitkäaikaiseen korvaushoitoon WHO:n toimintakykyluokkaan II–III kuuluville aikuispotilaille, jotka saavat jo ennestään hoitoa masitentaanin ja tadalafiilin yhdistelmällä samanaikaisesti otettavina erillisinä tabletteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtynyt lääkäri ja hoito pitää toteuttaa tällaisen lääkärin seurannassa.

Annostus

Suosittelun Yuvanci-annos on yksi 10 mg:n/40 mg:n tabletti suun kautta kerran päivässä.

- Yuvanci 10 mg/40 mg tabletit on tarkoitettu 10 mg masitentaania ja 40 mg tadalafiilia erillisinä tabletteina parhaillaan ottaville potilaille.
- Yuvanci 10 mg/20 mg tabletit on tarkoitettu 10 mg masitentaania ja 20 mg tadalafiilia erillisinä tabletteina parhaillaan ottaville potilaille. Annos voidaan siedettävyyden perusteella suurentaa 10/40 mg:aan kerran päivässä.

Yuvanci pitää ottaa joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä.

Annoksen jääminen ottamatta

Jos Yuvanci-annos jää ottamatta, potilaan pitää ottaa se mahdollisimman pian, minkä jälkeen seuraava annos otetaan tavanomaiseen hoitoaikataulun mukaiseen aikaan. Jos annos on jäänyt ottamatta, potilas ei saa ottaa samanaikaisesti kahta annosta.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Yuvanci-valmistetta ei suositella dialyysihoitoa saaville potilaille eikä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Yuvanci on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille riippumatta siitä, liittyykö siihen kirroosi (Child–Pugh-luokka C), sekä potilaille, joiden maksan aminotransferaasien pitoisuus on kliinisesti merkittävästi koholla eli yli kolminkertainen normaaleihin viitearvoihin nähden ($> 3 \times \text{ULN}$, ULN = upper limit of normal) (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A tai B) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Yuvanci-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa rikkoa, vaan ne on nieltävä kokonaisina veden kanssa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tablettien rikkomisen tai murskaamisen vaikutusta ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti sydäninfarkti edeltävien 90 päivän aikana.
- Raskaus (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta riippumatta siitä, liittyykö siihen kirroosi (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

- Maksan aminotransferaasipitoisuuksien lähtötasoarvot (aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja/tai alaniiniaminotransferaasi [ALAT] $> 3 \times$ viitearvon yläraja [ULN]) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
- Vaikea-asteisesti matala verenpaine ($< 90/50$ mmHg).
- Nitraattien tai guanylaattisyklaasin stimuloijien (kuten riosiguaatin) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).
- Anamneesissa näköhermon anteriorinen neuropatia (NAION, non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan toiminta

Keuhkovaltimoiden verenpainetautiin ja endoteliinireseptoriantagonisteihin on liittynyt maksan aminotransferaasiarvojen (ASAT ja ALAT) nousua (ks. kohta 4.8). Yuvanci on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille riippumatta siitä, liittyykö siihen kirroosi (Child–Pugh-luokka C), ja potilaille, joiden maksan aminotransferaasipitoisuudet ovat yli kolminkertaiset normaaleihin viitearvoihin nähden ($> 3 \times$ ULN). Maksasäilytyskokeet on tehtävä ennen Yuvanci-hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Potilaita on seurattava maksavaurion oireiden varalta, ja ALAT- sekä ASAT-pitoisuuksien kuukausittainen seuranta on suositeltavaa. Jos ilmenee pitkittynyttä, selittämätöntä, kliinisesti merkittävää aminotransferaasiarvojen kohoamista tai jos arvojen kohoamiseen liittyy bilirubiiniarvon kohoaminen ($> 2 \times$ ULN) tai maksavaurion kliinisiä oireita (esim. keltaisuutta), Yuvanci-hoito on lopetettava.

Jos maksasäilytysmiarvot normalisoituvat, Yuvanci-hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita, jos potilaalla ei ole ollut maksavaurion kliinisiä oireita. Maksasairauksiin perehtyneen lääkärin konsultointia suositellaan.

Käyttö naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos nainen voi tulla raskaaksi, Yuvanci-hoito on syytä aloittaa vain, jos raskaus on suljettu pois, potilaalle on annettu asianmukaista ehkäisyneuvontaa ja potilas käyttää luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Naiset eivät saa tulla raskaaksi yhden kuukauden aikana Yuvanci-hoidon lopettamisesta. Kuukausittaiset raskaustestit Yuvanci-hoidon aikana ovat suositeltavia, jotta raskaus voitaisiin todeta varhain.

Hemoglobiinipitoisuus

Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt hemoglobiinipitoisuuden laskua (ks. kohta 4.8). Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa masitentaaniin liittyvä hemoglobiinipitoisuuden lasku ei ollut progressiivista. Arvot vakiintuivat ensimmäisten 4–12 hoitoviikon kuluttua ja pysyivät vakaina pitkäaikaishoidon ajan. Masitentaanin ja muiden endoteliinireseptoriantagonistien käytön yhteydessä on raportoitu punasolusiirtoja vaatineita anemisoitumisia. Yuvanci-hoidon aloittamista ei suositella, jos potilaalla on vaikea anemia. On suositeltavaa, että hemoglobiinipitoisuus mitataan ennen Yuvanci-hoidon aloittamista ja mittauksia toistetaan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Veno-okklusiivinen keuhkosairaus

Vasodilataattorien (pääasiassa prostasykliinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä potilailla, joilla on veno-okklusiivinen keuhkosairaus. Tästä syystä veno-okklusiivisen keuhkosairauden mahdollisuus on pidettävä mielessä, jos keuhkovaltimoiden verenpainetauti sairastavalle potilaalle tulee keuhkopöhön merkkejä Yuvanci-hoidon aikana. Yuvanci-valmisteen antamisesta veno-okklusiivista keuhkosairautta sairastaville potilaille ei ole kliinisiä tietoja, joten Yuvanci-valmisteen antamista tälle potilasryhmälle ei suositella.

Näkö

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä on raportoitu näköhäiriöitä, kuten sentraalista seroosia koriorietinopatiaa (CSCR) ja näköhermon anteriorista neuropatiaa (NAION). Sentraalinen seroosi koriorietinopatia parani useimmiten itsestään tadalafiilin käytön lopettamisen jälkeen.

Näköhermon anteriorista neuropatiaa koskevat havainnoitujen tietojen analyysit viittaavat lisääntyneeseen akuutin näköhermon anteriorisen neuropatian riskiin tadalafiilille tai muille PDE5-estäjille altistumisen jälkeen miehillä, joilla on erektiohäiriö. Kaikille Yuvanci-valmistetta käyttäville potilaille pitää kertoa, että äkillisen näköhäiriön, näöntarkkuuden heikkenemisen ja/tai näön vääristymisen ilmetessä on välittömästi lopetettava Yuvanci-valmisteen käyttö ja keskusteltava lääkärin kanssa (ks. kohta 4.3). Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla tiedettiin olevan perinnöllinen verkkokalvoa rappeuttava sairaus, mukaan lukien verkkokalvon pigmenttisurkastuma, eikä valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle suositella.

Heikentynyt kuulo tai äkillinen kuulonmenetys

Tadalafiilin käytön jälkeen on raportoitu äkillistä kuulonmenetystä. Joihinkin tapauksiin liittyi muita riskitekijöitä (kuten ikä, diabetes, korkea verenpaine, aiempi kuulonmenetys ja liitännäissidekudossairaudet), joten potilaita pitää neuvoa hakeutumaan heti lääkärinhoitoon, jos äkillistä kuulon heikkenemistä tai kuulonmenetystä ilmenee.

Priapismi ja siittimen anatominen epämuotoisuus

PDE5-estäjillä hoitoa saaneilla miehillä on raportoitu priapismia. Jos potilaalla on 4 tuntia tai pidempään kestävä erektio, häntä tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio ja pysyvä potenssin heikkeneminen. Yuvanci-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on siittimen anatominen epämuotoisuus (kuten siittimen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti) tai jos potilaalla on priapismille mahdollisesti altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multippeli myelooma tai leukemia).

Munuaisten vajaatoiminta

Dialyysihoitoa saavien potilaiden Yuvanci-hoidosta ei ole kokemusta, joten Yuvanci-valmistetta ei suositella tälle potilasryhmälle. Yuvanci-valmisteen käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi matalan verenpaineen ja anemian riski masitentaanihoidon aikana. Sen vuoksi Yuvanci-hoidon aikana on suositeltavaa seurata verenpainetta ja hemoglobiinipitoisuutta.

Yhteisvaikutukset

Yuvanci-valmisteen käyttöä pitää välttää, jos potilas käyttää pitkäaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n indusioijia, ja yhdistelmän käyttöä ei suositella, jos potilas käyttää samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Yuvanci-valmisteen samanaikaisessa käytössä jonkin sekä kohtalaisesti CYP3A4:ää että CYP2C9:ää estävän valmisteen kanssa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Sydän- ja verisuonitaudit

Yuvanci-valmisteen käyttöä potilaille, joilla on jokin seuraavista sydän- ja verisuonitaukeista, ei suositella, sillä siitä ei ole kliinisiä tietoja:

- kliinisesti merkittävä aortta- ja hiippaläppäsairaus
- sydänpussin konstriktio
- restriktiivinen tai kongestiivinen sydänlihassairaus
- merkittävä vasemman kammion toimintahäiriö
- henkeä uhkaavat sydämen rytmihäiriöt
- oireinen sepelvaltimotauti

- huonossa hoitotasapainossa oleva korkea verenpaine.

Tadalafiililla on systeemisiä vasodilatoivia ominaisuuksia, joista voi aiheutua ohimenevä verenpaineen lasku. Lääkärin on arvioitava tarkoin, voivatko tällaiset vasodilatoivat vaikutukset vaikuttaa haitallisesti potilaisiin, joilla on tiettyjä perussairauksia, kuten vaikea-asteiseen vasemman kammion ulosvirtausesteeseen, nestevajeeseen, autonomiseen hypotensioon tai matalaan verenpaineeseen lepotilassa.

Alfa₁-salpaajien ja tadalafiilin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa joillekin potilaille oireisen matalan verenpaineen. Siksi Yuvanci-valmisteen ja doksatsosiinin käyttöä yhdistelmänä ei suositella.

A DUE -tutkimuksen kaksoissokkoutetussa osassa yli 65-vuotiailla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon tarkoitetuilla lääkevalmisteilla, raportoitiin sydämen vajaatoimintaa (n = 4) kuukauden kuluessa Yuvanci-hoidon aloittamisesta. Kahdessa tapauksessa neljästä vajaatoiminta korjautui hoidon aikana, kun taas toisten kahden potilaan hoito lopetettiin muiden haittavaikutusten vuoksi (äskettäin varmistunut veno-okklusiivisen keuhkosairauden diagnoosi [tutkimussuunnitelman mukaan poissulkukriteeri] ja anemia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yuvanci-valmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Yuvanci-valmisteseen

Voimakkaat CYP3A4:n indusioijat

Voimakkaat CYP3A4:n indusioijat, mukaan lukien rifampisiini, mäkikuisma, karbamatsepiini ja fenytoiini, voivat heikentää Yuvanci-valmisteen tehoa. Yuvanci-valmisteen samanaikaista käyttöä pitää välttää.

Rifampisiini (600 mg vuorokaudessa) pienensi vakaan tilan masitentaanialtistusta 79 %, mutta ei vaikuttanut altistukseen aktiiviselle metaboliitille.

Rifampisiini (600 mg vuorokaudessa) pienensi tadalafiilin AUC-arvoa 88 % ja C_{max}-arvoa 46 % verrattuna yksinään annetun tadalafiilin (10 mg) AUC- ja C_{max}-arvoihin.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Yuvanci-valmisteen käyttöä yhdistelmänä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten itrakonatsolin, ketokonatsolin, vorikonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin, ritonaviirin ja sakinaviirin, kanssa ei suositella.

Ketokonatsoli (400 mg kerran vuorokaudessa) suurensi masitentaanialtistuksen noin kaksinkertaiseksi. Altistus masitentaanin aktiiviselle metaboliitille pieneni 26 %.

Ketokonatsoli (200 mg vuorokaudessa) suurensi tadalafiilikerta-annoksesta (10 mg) aiheutuvan altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ja C_{max}-arvoa 15 % verrattuna yksinään annetun tadalafiilin AUC- ja C_{max}-arvoihin.

Ketokonatsoli (400 mg vuorokaudessa) suurensi tadalafiilikerta-annoksesta (20 mg) aiheutuvan altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja $C_{\max}$ -arvoa 22 %.

Ritonaviiri (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), joka on CYP3A4:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n estäjä, suurensi tadalafiilikerta-annoksesta (20 mg) aiheutuvan altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi, mutta ei muuttanut $C_{\max}$ -arvoa.

Ritonaviiri (500 mg tai 600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) suurensi tadalafiilikerta-annoksesta (20 mg) aiheutuvaa altistusta (AUC) 32 % ja pienensi $C_{\max}$ -arvoa 30 %.

Valmisteet, jotka estävät kohtalaisesti sekä CYP3A4:ää että CYP2C9:ää

Yuvanci-valmisteen samanaikaisessa käytössä sellaisten valmisteiden kanssa, jotka estävät kohtalaisesti sekä CYP3A4:ää että CYP2C9:ää (esim. flukonatsoli ja amiodaroni), on noudatettava varovaisuutta.

Flukonatsoli (400 mg vuorokaudessa), joka on kohtalainen sekä CYP3A4:n että CYP2C9:n estäjä, voi fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella suurentaa masitentaanialtistuksen noin 3,8-kertaiseksi. Altistus masitentaanin aktiiviselle metaboliitille ei kuitenkaan muuttunut kliinisesti oleellisesti. Tällaiseen mallinnukseen liittyvät epävarmuudet pitää kuitenkin ottaa huomioon.

Kohtalaisten CYP3A4:n estäjien ja kohtalaisten CYP2C9:n estäjien samanaikainen käyttö

Kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (esim. siprofloksasiini, siklosporiini, diltiatseemi, erytromysiini, verapamiili) ja kohtalaisten CYP2C9:n estäjien (esim. mikonatsoli ja piperiini) samanaikaisessa käytössä Yuvanci-valmisteen kanssa pitää olla varovainen.

Kohtalaisten CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Siklosporiini A (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), joka on sekä CYP3A4:n että OATP:n estäjä, ei muuttanut *in vivo* -tutkimuksissa kliinisesti oleellisesti vakaan tilan altistusta masitentaanille ja sen aktiiviselle metaboliitille.

Yuvanci-valmisteen vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Ehkäisytabletit

Masitentaani (10 mg kerran vuorokaudessa) ei vaikuttanut *in vivo* -tutkimuksissa ehkäisytablettien (1 mg noretisteronia ja 35 mikrog etinyyliestradiolia) farmakokinetiikkaan. Tadalafiili (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi vakaan tilan etinyyliestradiolialtistusta (AUC-arvoa) 26 % ja $C_{\max}$ -arvoa 70 %, kun vertailu tehtiin ehkäisytablettien ja lumevalmisteen yhdistelmään. Tadalafiili ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi levonorgestreeliin, mikä viittaa siihen, että vaikutus etinyyliestradioliin johtuu tadalafiilista aiheutuvasta suolistossa tapahtuvaa sulfaatiota estävästä vaikutuksesta. Tämän havainnon kliininen merkitys on epävarma, mutta luotettavan ehkäisyn käyttö on pakollista Yuvanci-valmisteen käyttäjille (ks. kohta 4.6).

Terbutaliini

Suun kautta otetun terbutaliinin altistuksen (AUC-arvo) ja $C_{\max}$ -arvon voidaan olettaa suurenevan samankaltaisesti kuin etinyyliestradiolialtistus suurenee, mikä todennäköisesti johtuu tadalafiilista aiheutuvasta suolistossa tapahtuvaa sulfaatiota estävästä vaikutuksesta. Tämän havainnon kliininen merkitys on epävarma.

CYP1A2:n substraattit (esim. teofylliini)

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tadalafiilia (10 mg) annettiin teofylliinin (epäselektiivinen fosfodiesteriinin estäjä) kanssa. Ainoa farmakodynaaminen vaikutus oli sydämen lyöntitiheyden pieni nousu (3,5 lyöntiä/min).

CYP2C9:n substraattit (esim. R-varfariini)

Useiden 10 mg:n masitentaaniannosten antaminen kerran vuorokaudessa ei vaikuttanut 25 mg:n varfariinikerta-annoksen jälkeiseen altistukseen S-varfariinille (CYP2C9:n substraatti) tai

R-varfariinille (CYP3A4:n substraatti). Masitentaani ei vaikuttanut INR-arvoon (International Normalised Ratio) kohdistuvaan varfariinin farmakodynaamiseen vaikutukseen. Varfariini ei vaikuttanut masitentaaniin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan. Tadalafiililla (10 mg ja 20 mg) ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta S-varfariini- tai R-varfariinialtistukseen (AUC), eikä tadalafiili vaikuttanut varfariinin aiheuttamiin protrombiiniajan muutoksiin. Tadalafiili ei myöskään lisännyt asetyylisalisyylihapon aiheuttamaa vuotoajan pitenemistä.

P-glykoproteiinin substraattit (esim. digoksiini)

Tadalafiili (40 mg kerran vuorokaudessa) ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi digoksiinin (P-gp:n substraatti) farmakokinetiikkaan.

Rintasöyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraattit:

Masitentaani (10 mg kerran vuorokaudessa) ei vaikuttanut *in vivo* -tutkimuksissa sellaisen lääkkeen farmakokinetiikkaan, joka on BCRP:n substraatti (1 mg riosiguaattia; 10 mg rosuvastatiinia).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Nitraattit

Tadalafiilin (5 mg, 10 mg ja 20 mg) osoitettiin kliinisissä tutkimuksissa tehostavan nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tämä yhteisvaikutus kesti yli 24 tuntia eikä se ollut enää havaittavissa 48 tunnin kuluttua viimeisestä tadalafiiliannoksesta. Siksi Yuvanci-valmisteen anto potilaille, jotka käyttävät orgaanista nitraattia missä tahansa muodossa, kuten nitroglyseriiniä, isosorbidi- ja amyylinitraattia, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Riosiguaatti

Riosiguaatin on kliinisissä tutkimuksissa osoitettu lisäävän PDE5-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Yhdistelmän suotuisasta kliinisestä vaikutuksesta ei ole näyttöä tutkitussa potilasjoukossa. Riosiguaatin ja PDE5-estäjien, mukaan lukien tadalafiili, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Verenpainelääkkeet (mukaan lukien kalsiumkanavan salpaajat)

Doksatsosiinin (4 mg ja 8 mg vuorokaudessa) ja tadalafiilin (5 mg:n vuorokausiannos ja 20 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö lisää merkittävästi tämän alfasalpaajan verenpainetta alentavaa vaikutusta. Tällainen vaikutus kestää vähintään 12 tuntia ja voi aiheuttaa oireita, mm. pyörtymistä. Siksi näiden käyttöä yhdistelmänä ei suositella.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty pienellä terveistä vapaaehtoisista koostuneella tutkimusjoukolla, eikä alfutsosiinilla tai tamsulosiinilla raportoitu tällaisia vaikutuksia.

20 mg tadalafiilia saattaa aiheuttaa verenpainelääkkeitä samanaikaisesti käyttäville potilaille verenpaineen laskua, joka on yleensä vähäistä (poikkeuksena doksatsosiini, ks. edellä) eikä todennäköisesti ole kliinisesti oleellista.

Alkoholi

Tadalafiilin (10 mg tai 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut alkoholipitoisuuksiin. Myöskään tadalafiilipitoisuuksissa ei havaittu muutoksia, kun tadalafiilia ja alkoholia annettiin samanaikaisesti. Tadalafiili (20 mg) ei voimistanut alkoholin aiheuttamaa keskimääräistä verenpaineen laskua (0,7 g/kg eli noin 180 ml 40-prosenttista alkoholia [vodka] 80 kg:n painoiselle miehelle). Joillakin tutkittavilla havaittiin kuitenkin asentohuimausta ja ortostaattista hypotensiota. Potilaille pitää kertoa näistä mahdollisista haittavaikutuksista. Tadalafiili (10 mg) ei voimistanut alkoholin vaikutuksia kognitiiviseen toimintaan.

Prostasykliini ja sen analogit, kuten epoprostenoli tai iloprosti

Yuvanci-valmisteen tehoa ja turvallisuutta prostasykliinin tai sen analogien samanaikaisen käytön yhteydessä ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Siksi näiden samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta.

Erektiohäiriöiden hoito

Yuvanci-valmisteen ja muiden PDE5-estäjien tai erektiohäiriöön käytettävien muiden valmisteiden samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Potilaille on kerrottava, ettei Yuvanci-valmistetta pidä käyttää yhdessä näiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Jos nainen voi tulla raskaaksi, Yuvanci-hoito on syytä aloittaa vain, jos raskaus on suljettu pois, potilaalle on annettu asianmukaista ehkäisyneuvontaa ja potilas käyttää luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Naiset eivät saa tulla raskaaksi yhden kuukauden aikana Yuvanci-hoidon lopettamisesta. Kuukausittaiset raskaustestit Yuvanci-hoidon aikana ovat suositeltavia, jotta raskaus voitaisiin todeta varhain.

Yuvanci-valmiste on vasta-aiheista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Yuvanci-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Masitentaanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä masitentaanitutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei vielä tunneta.

Tadalafiilin käytöstä raskaana oleville naisille on vähän tietoja.

Yuvanci-valmisteen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö Yuvanci-valmisteen vaikuttavat aineet ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet masitentaanin erittyvän maitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Yuvanci-valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Miesten hedelmällisyys

Uroseläimillä havaittiin masitentaanihoidon jälkeen kivesten siementiehyiden atrofiaa (ks. kohta 5.3). Endoteliinireseptoriantagonisteja käyttäneillä potilailla on havaittu siittiömäärän vähenemistä. Masitentaanista voi muiden endoteliinireseptoriantagonistien tavoin aiheutua haittavaikutuksia miesten spermatogeneesiin.

Kaksi tadalafiililla tehtyä kliinistä tutkimusta eivät viitanneet hedelmällisyyden heikentymiseen ihmisillä, vaikka joillakin miehillä siittiöiden määrä väheni.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Yuvanci-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaalla voi kuitenkin esiintyä haittavaikutuksia (kuten päänsärky, matala verenpaine), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8). Ennen kuin potilaat ajavat moottoriajoneuvoa tai käyttävät koneita, heidän pitää olla tietoisia siitä, miten Yuvanci-valmiste vaikuttaa heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset (Yuvanci-hoitoa saaneilla potilailla) kaksoissokkoutetun ja avoimen A DUE -tutkimuksen yhdistetyissä tiedoissa olivat anemia / hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen (22,2 %), turvotus/nesteretentio (17,3 %) ja päänsärky (14,1 %). Tässä tutkimuksessa yleisin vakava haittavaikutus oli anemia (1,1 % eli 2 potilasta), ja sen jälkeen yleisimpiä olivat sydämentykytys, matala verenpaine, välikuodot, turvotus/nesteretentio ja influenssa, joita kutakin raportoitiin 1 potilaalla (0,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Jäljempänä esitetty turvallisuusprofiili perustuu Yuvanci-valmistetta koskeviin tietoihin sekä sen erillisten komponenttien masitentaanin ja talafiliin tunnettuun turvallisuusprofiiliin.

Yuvanci-valmisteen turvallisuutta koskevat tiedot saatiin keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla tehdyistä kaksoissokkoutetusta, vaikuttavalla aineella kontrolloidusta vaiheen 3 kliinisestä tutkimuksesta (A DUE) ja avoimesta jatkotutkimuksesta. Yuvanci-valmistetta saaneiden potilaiden kokonaislukumäärä oli 185 potilasta, ja Yuvanci-altistuksen mediaani oli 59,9 viikkoa.

Masitentaanin ja talafiliin tunnetut haittavaikutukset, joita ei havaittu A DUE -tutkimuksessa, mainitaan taulukossa 1 erillisten komponenttien eli masitentaanin ja talafiliin valmistetietojen perusteella.

Haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaisesti. Yleisyydsuokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsuokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutukset Yuvanci-valmistetta, masitentaania ja/tai talafiliia saaneilla keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus/haittavaikutukset	Esiintyvyys ^a
Infektiot	Keuhkoputkitulehdus ^b	Hyvin yleinen
	Influenssa	Yleinen
	Virtsatieinfektio	Yleinen
	Ylähengitysteiden infektio	Yleinen
	Nielutulehdus ^b	Yleinen
Veri ja imukudos	Anemia / hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ^c	Hyvin yleinen
	Leukopenia	Yleinen
	Trombosytopenia ^a	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ^a (mukaan lukien kutina ^d)	Yleinen
	Angioedeema ^a	Yleinen
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Pyörtyminen	Hyvin yleinen
	Migreeni ^a	Yleinen

	Kouristuskohdaukset ^e	Melko harvinainen
	Ohimenevä muistamattomuus ^e	Melko harvinainen
	Aivotapahtuma ^e (mukaan lukien aivoverenvuodot)	Tuntematon ^f
Silmät	Näön sumeneminen	Yleinen
	Näköhermon anteriorinen neuropatia (NAION, non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia) ^e	Tuntematon ^f
	Verkkokalvon verisuonitukos ^e	Tuntematon ^f
	Näkökenttäpuutos ^e	Tuntematon ^f
	Sentraalinen seroosi korioretinopatia ^e	Tuntematon ^f
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus ^e	Melko harvinainen
	Äkillinen kuulonmenetys ^e	Tuntematon ^f
Sydän	Sydämentykytys	Yleinen
	Takykardia ^a	Yleinen
	Sydänperäinen äkkikuolema ^e	Melko harvinainen
	Sydäninfarkti ^e	Tuntematon ^f
	Epästabiili angina pectoris ^e	Tuntematon ^f
	Kammioperäinen rytmihäiriö ^e	Tuntematon ^f
Verisuonisto	Ihon punoitus ^{a,g}	Hyvin yleinen
	Matala verenpaine	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenänielutulehdus ^a (mukaan lukien nenän tukkoisuus, sivuonteloiden tukkoisuus ja nuha)	Hyvin yleinen
	Nenäverenvuoto	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi ^a	Hyvin yleinen
	Dyspepsia ^a	Hyvin yleinen
	Vatsavaivat ^a	Hyvin yleinen
	Vatsakipu ^a	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Maksa ja sappi	Suurentuneet transaminaasiarvot	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Yleinen
	Nokkosihottuma ^e	Melko harvinainen
	Hyperhidroosi ^e	Melko harvinainen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^e	Tuntematon ^f
	Eksfoliatiivinen dermatiitti ^e	Tuntematon ^f
Luusto, lihakset ja sidekudos	Myalgia ^a	Hyvin yleinen
	Selkäkipu ^a	Hyvin yleinen
	Raajasärky ^a	Hyvin yleinen
Munuaiset ja virtsatiet	Hematuria ^e	Melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Lisääntyneet kuukautisvuodot ^h	Yleinen
	Priapismi ^e	Melko harvinainen
	Verenvuoto siittimestä ^e	Melko harvinainen
	Hemospermia ^e	Melko harvinainen
	Pitkittynyt erektio ^e	Tuntematon ^f
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Turvotus ⁱ	Hyvin yleinen
	Nesteretentio ⁱ	Hyvin yleinen
	Kasvojen turvotus	Yleinen
	Rintakipu	Yleinen

-
- ^a Kun sama haittavaikutus on havaittu useamman kuin yhden lääkevalmisteeseen (eli masitentaanin, tadalafiilin ja Yuvanci-valmisteeseen) käytössä, on mainittu luokka, jonka esiintyvyys on suurin.
 - ^b Ei havaittu kaksoissokkoutetun tutkimuksen tiedoissa Yuvanci-valmisteeseen yhteydessä, mutta raportoitiin masitentaanimonoterapiassa.
 - ^c Sisältää anemian, raudanpuutosanemian, kroonisesta sairaudesta aiheutuvan anemian, hemoglobiinipitoisuuden pienenemisen, normokromisen anemian, pansytopenian, verenhukka-anemian ja myelofibroosin.
 - ^d Kutinaa havaittiin masitentaanin käytön yhteydessä esiintyvyytenä melko harvinainen
 - ^e Ei havaittu kaksoissokkoutetun tutkimuksen tiedoissa Yuvanci-valmisteeseen yhteydessä, mutta raportoitiin tadalafiilimonoterapiassa.
 - ^f Tapahtumia, joita ei ole raportoitu rekisteröintitutkimuksissa ja joita ei voida arvioida saatavissa olevien tietojen perusteella. Taulukossa mainitut haittavaikutukset on raportoitu joko tadalafiilin markkinoille tulon jälkeen tai kliinisissä tutkimuksissa, kun tadalafiilia käytettiin erektiohäiriön hoitoon.
 - ^g Sisältää ihon punoituksen ja kuumat aallot.
 - ^h Sisältää runsaat kuukautiset, välivuodot, taajaan toistuvat kuukautiset ja emätinverenvuodon. Esiintyvyys perustuu naisten altistukseen.
 - ⁱ Sisältää raajaturvotuksen, raajojen turpoamisen, yleistyneen turvotuksen, turpoamisen, luuytimen turvotuksen, nesteretention, nivelten turpoamisen, turvotuksen, hypervolemian ja perikardiumeffuusion.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Matala verenpaine

Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt matalaa verenpainetta. Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla tehdyn Yuvanci-valmistetta koskeneen A DUE -tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson aikana matalan verenpaineen ilmaantuvuus oli Yuvanci-ryhmässä 7,5 %; masitentaani- ja tadalafiilimonoterapiaryhmissä ei raportoitu matalaan verenpaineeseen liittyviä tapahtumia. Yhdistetyssä kaksoissokkoutetussa/avoimessa tutkimuksessa matalan verenpaineen ilmaantuvuus Yuvanci-hoidossa oli 6,5 %.

Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa kaksoissokkoutetussa masitentaania koskeneessa SERAPHIN-tutkimuksessa matalaa verenpainetta raportoitiin 7,0 %:lla 10 mg masitentaania monoterapiana saaneista potilaista ja 4,4 %:lla lumelääkeryhmässä.

Turvotus/nesteretentio

Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt turvotusta/nesteretentia. Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla tehdyn Yuvanci-valmistetta koskeneen A DUE -tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson aikana turvotuksen/nesteretention ilmaantuvuus oli Yuvanci-ryhmässä 20,6 %, masitentaaniryhmässä 14,3 % ja tadalafiiliryhmässä 15,9 %. Yhdistetyssä kaksoissokkoutetussa/avoimessa vaiheessa turvotuksen/nesteretention ilmaantuvuus Yuvanci-hoidossa oli 17,3 %.

SERAPHIN-tutkimuksessa turvotuksen ilmaantuvuus oli 10 mg masitentaania monoterapiana saaneessa ryhmässä 21,9 % ja lumelääkeryhmässä 20,5 %.

Poikkeavat laboratorioarvot

Maksan aminotransferaasipitoisuudet

A DUE -tutkimuksen kaksoissokkoutetussa jaksossa, joka koski Yuvanci-valmisteeseen käyttöä keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla, tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ kohonneiden aminotransferaasipitoisuuksien ilmaantuvuus oli Yuvanci-ryhmässä 1,0 % ja tadalafiiliryhmässä 4,5 %. Masitentaaniryhmässä ei raportoitu aminotransferaasipitoisuuden kohoamista tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$. Yhdistetyssä kaksoissokkoutetussa/avoimessa vaiheessa Yuvanci-ryhmässä tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ kohonneiden aminotransferaasipitoisuuksien ilmaantuvuus oli 3,4 % ja tasolle $\geq 8 \times \text{ULN}$ kohonneiden aminotransferaasipitoisuuksien ilmaantuvuus oli 1,1 %.

SERAPHIN-tutkimuksessa kohonneiden aminotransferaasipitoisuuksien (ALAT/ASAT $> 3 \times \text{ULN}$) ilmaantuvuus oli 10 mg masitentaania monoterapiana saaneessa ryhmässä 3,4 % ja lumelääkeryhmässä 4,5 %. Pitoisuuden kohoamista tasolle $> 5 \times \text{ULN}$ ilmeni 2,5 %:lla potilaista 10 mg masitentaania monoterapiana saaneessa ryhmässä verrattuna 2 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista.

Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ja anemia

Anemian ilmaantuvuus Yuvanci-valmisteen käyttöä keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden hoitoon koskeneen A DUE -tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson aikana oli Yuvanci-ryhmässä 18,7 %, masitentaaniryhmässä 2,9 % ja talafafiiliryhmässä 2,3 %. Hemoglobiinipitoisuuden keskimääräinen pieneneminen lähtötilanteesta oli Yuvanci-hoidossa viikon 16 aikapisteessä suuruusluokaltaan suurempaa masitentaaniin ja talafafiiliin verrattuna: Yuvanci-ryhmässä 13,9 g/l (0,87 mmol/l), masitentaaniryhmässä 6,8 g/l (0,42 mmol/l) ja talafafiiliryhmässä 0,8 g/l (0,05 mmol/l). Tutkimuksen yhdistetyssä kaksoissokkoutetussa/avoimessa vaiheessa Yuvanci-hoitoon liittyi hemoglobiinipitoisuuden keskimääräinen pieneneminen 9,5 g/l (0,59 mmol/l) lähtötilanteesta viikon 47 aikapisteeseen (106 potilasta).

SERAPHIN-tutkimuksessa 10 mg:n masitentaaniannoksiin monoterapiana liittyi hemoglobiinipitoisuuden pientyminen keskimäärin 10 g/l (0,69 mmol/l) verrattuna lumelääkkeeseen.

Veren valkosolut

Yuvanci-valmisteen käyttöä keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden hoitoon koskeneen A DUE -tutkimuksen kaksoissokkoutetussa jaksossa leukosyyttimäärän keskimääräinen väheneminen lähtötilanteesta oli viikon 16 aikapisteessä Yuvanci-hoidossa suurempi kuin masitentaani- ja talafafiilihoitoon: Yuvanci-ryhmässä $1,4 \times 10^9/\text{l}$ ja masitentaani- ja talafafiiliryhmissä $0,5 \times 10^9/\text{l}$. Tutkimuksen yhdistetyssä kaksoissokkoutetussa/avoimessa vaiheessa Yuvanci-hoitoon liittyi leukosyyttimäärän keskimääräinen pieneneminen $1,2 \times 10^9/\text{l}$ lähtötilanteesta viikon 47 aikapisteeseen (106 potilasta).

SERAPHIN-tutkimuksessa 10 mg:n masitentaaniannoksiin monoterapiana liittyi leukosyyttimäärän väheneminen keskimäärin $0,7 \times 10^9/\text{l}$ lähtötilanteesta, mutta lumehoitoa saaneilla potilailla ei todettu muutosta.

Trombosyytit

Yuvanci-valmisteen käyttöä keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden hoitoon koskeneen A DUE -tutkimuksen kaksoissokkoutetussa jaksossa trombosyyttimäärän keskimääräinen väheneminen lähtötilanteesta oli viikon 16 aikapisteessä Yuvanci-ryhmässä $16,2 \times 10^9/\text{l}$, kun se oli masitentaaniryhmässä $19,3 \times 10^9/\text{l}$ ja talafafiiliryhmässä $5,6 \times 10^9/\text{l}$. Tutkimuksen yhdistetyssä kaksoissokkoutetussa/avoimessa vaiheessa Yuvanci-hoitoon liittyi trombosyyttimäärän keskimääräinen pieneneminen $16,6 \times 10^9/\text{l}$ lähtötilanteesta viikon 47 aikapisteeseen (104 potilasta).

SERAPHIN-tutkimuksessa 10 mg:n masitentaaniannoksiin monoterapiana liittyi trombosyyttimäärän väheneminen lähtötilanteesta keskimäärin $17 \times 10^9/\text{l}$ verrattuna keskimääräiseen vähenemiseen $11 \times 10^9/\text{l}$ lumehoitoa saaneilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Masitentaania on annettu terveille tutkittaville enintään 600 mg:n kerta-annoksina. Haittavaikutuksina havaittiin päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Talafafiilia on annettu terveille tutkittaville

enintään 500 mg:n kerta-annoksina. Haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin pienempiä annoksia käytettäessä. Erillisten komponenttien tietojen perusteella dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä. Yliannostuksen yhteydessä on ryhdyttävä tarvittaviin tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, keuhkoverenpainetaudin lääkkeet. ATC-koodi: C02KX54

Vaikutusmekanismi

Yuvanci on yhdistelmävalmistetabletti, joka sisältää kahta suun kautta otettavaa komponenttia. Näiden komponenttien vaikutusmekanismit keuhkoverenpainetaudin lievittämiseksi ovat erilaiset: masitentaani on endoteliinireseptoriantagonisti (ERA) ja tadalafil on fosfodiesteräasi 5:n estäjä (PDE5-estäjä).

Masitentaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas endoteliinireseptorin (ET) antagonisti, joka vaikuttaa sekä ET_A- että ET_B-reseptoreihin. Se on noin 100 kertaa selektiivisempi ET_A- kuin ET_B-reseptoriin *in vitro*. Masitentaani kiinnittyy suurella affiniteetilla ja pitkäksi aikaa ihmisen keuhkovaltimoiden sileälihassolujen ET-reseptoreihin. Endoteliini 1 (ET-1) ja sen reseptorit (ET_A ja ET_B) välittävät monia erilaisia vaikutuksia, kuten vasokonstriktiota, fibroosia, proliferaatiota, hypertrofiaa ja inflammaatiota. Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin kaltaisten sairauksien yhteydessä paikallinen endoteliinijärjestelmä voimistuu ja on osallisena verisuonten hypertrofiassa ja elinvaurioissa.

Tadalafil on voimakas ja selektiivinen PDE5:n estäjä. PDE5-entsyymi hajottaa syklistä guanosiinimonofosfaattia (cGMP). Keuhkovaltimoiden verenpainetautiin liittyy heikentynyt verisuonen endoteeliperäinen typpioksidin vapautuminen, jonka seurauksena cGMP:n pitoisuus keuhkoverisuonten sileälihaksessa pienenee. PDE5 on keuhkoverisuoniston tärkein fosfodiesteräasi. Kun tadalafil estää PDE5-entsyymiä, cGMP:n pitoisuus suurenee, mistä seuraa keuhkoverisuonten sileälihassolujen relaksaatio ja keuhkoverisuoniston vasodilaatio.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yuvanci-valmisteen teho osoitettiin monikansallisessa kaksoissokkoutetussa, adaptiivisessa, satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa (A DUE) 187:llä keuhkovaltimoiden verenpainetauti (WHO:n toimintakykyluokka II–III) sairastavalla potilaalla. Tutkimus oli suunniteltu vertaamaan Yuvanci-valmisteen tehoa ja turvallisuutta sekä masitentaani- että tadalafilimonoterapiaan. Potilaat, joiden keuhkovastus (pulmonary vascular resistance, PVR) oli vähintään 240 dyn×s/cm⁵, satunnaistettiin saamaan Yuvanci-valmistetta (10 mg masitentaania ja 40 mg tadalafilia) (n = 108), 10 mg masitentaanimonoterapiaa (n = 35) tai 40 mg tadalafilimonoterapiaa (n = 44) kerran päivässä.

Potilaat, jotka eivät saaneet lähtötilanteessa hoitoa PDE5-estäjällä terapeuttisella annoksella, saivat viikon titrausjakson ajan 10 mg masitentaania ja 20 mg tadalafilia.

Potilaat, jotka saivat hoitoa kaksoissokkoutetun hoitojakson ajan (n = 186), joko eivät olleet aiemmin saaneet mitään keuhkovaltimoiden verenpainetautiin spesifistä monoterapiaa (52,7 %) tai saivat parhaillaan jotakin endoteliinireseptoriantagonistia (17,2 %) tai jotakin PDE5-estäjää (30,1 %). Tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla oli idiopaattinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti (50,5 %), perinnöllinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti (4,8 %), sidekudossairauteen liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetauti (34,9 %) tai perinnölliseen sydänsairauteen liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetauti (3,2 %). Potilaiden keski-ikä oli 50,2 vuotta (vaihteluväli 18–80), 20,4 % potilaista oli ≥ 65-vuotiaita, 22 % oli miehiä ja 61,8 % oli valkoihoisia. Tutkimukseen mukaan

tullessa 51,1 %:lla potilaista oli WHO:n toimintakykyluokka II ja 48,9 %:lla oli WHO:n toimintakykyluokka III.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli PVR:n muutos, joka ilmaistaan viikon 16 arvon ja lähtöarvon suhteena keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla ja jota verrattiin Yuvanci-hoitoa ja lääkkeitä erikseen monoterapiana saaneilla potilailla.

Keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli 6 minuutin kävelytestissä lähtötilanteesta hoitoviikkoon 16 tapahtuneen muutoksen keskiarvo keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla, kun muutosta verrattiin Yuvanci-hoitoa ja lääkkeitä erikseen monoterapiana saaneiden potilaiden välillä.

Hemodynaamiikka

Yuvanci-hoidossa todettiin tilastollisesti merkitsevä teho 0,71 (95 %:n luottamusväli 0,61–0,82, $p < 0,0001$), joka kuvastaa PVR:n 29 %:n alenemaa masitentaaniin verrattuna, ja 0,72 (95 %:n luottamusväli 0,64–0,80, $p < 0,0001$), joka kuvastaa PVR:n 28 %:n alenemaa tadalafiiliin verrattuna (taulukko 2). Yuvanci-valmisteella havaittiin yhdenmukainen teho ensimmäiseen päätetapahtumaan kaikissa potilaiden alaryhmissä, jotka olivat ikä, sukupuoli, etninen tausta ja WHO:n toimintakykyluokka lähtötilanteessa. Yhdenmukainen teho havaittiin lisäksi potilailla, jotka joko eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa tai jotka olivat aiemmin altistuneet jollekin endoteliinireseptoriantagonistille tai PDE5-estäjälle.

Taulukko 2. PVR:n muutos lähtötilanteesta hoitoviikkoon 16

	Ei aiempaa hoitoa ja aiempi endoteliinireseptoriantagonistihoito		Ei aiempaa hoitoa ja aiempi PDE5-estäjähoito	
	Masitentaani (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafiili (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
PVR:n keskiarvo lähtötilanteessa (95 %:n luottamusväli)	816 (683–949)	834 (687–982)	802 (639–965)	885 (749–1020)
PVR:n keskiarvon alenema viikon 16 aikapisteessä ($\text{dyn}\times\text{s}/\text{cm}^5$) (95 %:n luottamusväli)	-162 (-242 – -82)	-371 (-471 – -270)	-181 (-251 – -111)	-385 (-468 – -301)
PVR:n geometrinen keskiarvo (viikko 16 / lähtötilanne) (95 %:n luottamusväli)	0,77 (0,69–0,87)	0,55 (0,50–0,60)	0,78 (0,72–0,84)	0,56 (0,52–0,60)
Geometristen keskiarvojen suhteet (95 %:n luottamusväli)		0,71 (0,61–0,82)		0,72 (0,64–0,80)
Kaksisuuntainen p-arvo		< 0,0001		< 0,0001

PVR = keuhkovastus (pulmonary vascular resistance), n = potilaiden lukumäärä

Fyysinen suorituskyky

6 minuutin kävelytestissä havaittiin numeerinen paraneminen verrattaessa Yuvanci-hoitoa joko masitentaaniin tai tadalafiiliin (taulukko 3).

Taulukko 3. Muutos 6 minuutin kävelytestissä lähtötilanteesta hoitoviikkoon 16

	Ei aiempaa hoitoa ja aiempi endoteliinireseptoriantagonistihoido		Ei aiempaa hoitoa ja aiempi PDE5-estäjähoito	
	Masitentaani (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafiili (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Lähtötilanteen keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	347 (318–377)	354 (330–379)	362 (341–383)	351 (330–372)
Muutos lähtötilanteesta viikolla 16 (m), keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	39 (15–62)	53 (32–74)	16 (3–29)	43 (27–60)
Erojen keskiarvo (95 %:n luottamusväli)		16 (-17–49)		25 (-0,9–52)
Kaksisuuntainen p-arvo		0,38		0,06

n = potilaiden lukumäärä

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Yuvanci-valmisteen käytöstä keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yuvanci-valmisteena annettujen masitentaanin ja tadalafiilin biologinen hyötyosuus oli verrannollinen sen kanssa, kun 10 mg masitentaania ja 40 mg tadalafiilia annettiin samanaikaisesti erillisinä valmisteina. Bioekvivalenssi varmistettiin terveille tutkittaville annetun kerta-annoksen jälkeen. Yuvanci-valmisteen (10 mg masitentaania ja 20 mg tadalafiilia) bioekvivalenssi varmistettiin myös 10 mg:n masitentaaniannoksen ja 20 mg:n tadalafiiliannoksen käytössä erillisinä valmisteina.

Imeytyminen

Kun Yuvanci-tabletti (10 mg masitentaania ja 40 mg tadalafiilia) annettiin terveille tutkittaville runsasrasvaisen aterian yhteydessä, ruoan ei havaittu vaikuttavan masitentaanin farmakokinetiikkaan, ja tadalafiilin AUC-arvo pysyi muuttumattomana, mutta $C_{\max}$ -arvo suureni 45 %. Tadalafiilin $C_{\max}$ -arvon tällaista suurenemista ei katsottu kliinisesti merkittäväksi.

10 mg:n masitentaaniannoksen ja 20 mg:n tadalafiiliannoksen farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun Yuvanci-tabletti (10 mg masitentaania ja 20 mg tadalafiilia) annettiin terveille tutkittaville runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian jälkeen.

Masitentaani

Masitentaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 9 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

Tadalafiili

Tadalafiili imeytyy hyvin suun kautta otettuna ja havaittu plasman keskimääräinen huippupitoisuus ($C_{\max}$) saavutetaan 2 tunnissa (mediaani) annoksen ottamisesta. Suun kautta otetun tadalafiilin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Jakautuminen

Masitentaani

Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %), pääasiassa albumiiniin ja vähäisemmässä määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Masitentaani ja

sen aktiivinen metaboliitti ACT-132577 jakautuvat näennäisen jakautumistilavuuden (V_{ss}/F) perusteella (masitentaani noin 50 l ja ACT-132577 noin 40 l) tehokkaasti kudoksiin.

Tadalafil

Jakautumistilavuuden keskiarvo on noin 77 l, mikä osoittaa, että tadalafil jakautuu kudoksiin. Terapeuttisilla pitoisuuksilla 94 % plasmassa olevasta tadalafilista sitoutuu proteiineihin. Heikentynyt munuaistoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

Terveiden tutkittavien siemennesteessä havaittiin alle 0,0005 % annetusta annoksesta.

Biotransformaatio

Masitentaani

Masitentaanilla on neljä ensisijaista metaboliareittiä. Farmakologisesti aktiivisen metaboliitin tuottaa sulfamidin oksidatiivinen depropylaatio. Reaktio on riippuvainen sytokromi P450 -järjestelmästä, pääosin CYP3A4-isoentsyymistä (noin 99 %) ja vähäisemmässä määrin CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-isoentsyymeistä. Aktiivinen metaboliitti kiertää ihmisen plasmassa ja saattaa osallistua farmakologiseen vaikutukseen. Muiden metaboliareittien tuotteilla ei ole farmakologista aktiivisuutta. Näissä reiteissä CYP2C9:n osuus on merkittävä ja CYP2C8:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n osuus on pieni.

Tadalafil

Tadalafil metaboloituu pääasiassa CYP3A4-isoentsyymien kautta. Pääasiallinen kiertävä metaboliitti on metyylikatekoliglukuronidi. Tämän metaboliitin PDE5:een kohdistuva vaikutus on vähintään 13 000 kertaa heikompi kuin tadalafilin. Havaittujen metaboliittipitoisuuksien ei siis oleteta olevan kliinisesti aktiivisia.

Eliminaatio

Masitentaani

Masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa pienenee hitaasti siten, että masitentaanin näennäinen eliminaation puoliintumisaika on noin 16 tuntia ja aktiivisen metaboliitin osalta se on 48 tuntia. Masitentaani eliminoiduu vasta voimakkaan metaboloitumisen jälkeen. Suuri osa (noin 50 % annoksesta) erittyy virtsaan.

Tadalafil

Terveiden tutkittavien suun kautta ottaman tadalafilin puhdistuman keskiarvo on 3,4 l/h ja puoliintumisaikan keskiarvo on 24 tuntia.

Tadalafil erittyy pääasiassa inaktiivisina metaboliitteina lähinnä ulosteisiin (noin 61 % annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 36 % annoksesta).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Masitentaani

Toistuvan annon jälkeen masitentaanin farmakokinetiikka on suhteessa annokseen enimmillään annokseen 30 mg saakka, annos 30 mg mukaan lukien.

Tadalafil

Terveillä tutkittavilla tadalafilialtistus (AUC-arvo) lisääntyi suhteessa annokseen annosvälillä 2,5–20 mg. Kun annos on 20–40 mg, altistuksen havaitaan lisääntyvän vähemmän kuin suhteessa

annokseen. Kun tadalafiilia käytetään annoksina 20 mg ja 40 mg kerran vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 5 vuorokaudessa, jolloin altistus on noin puolitoistakertainen kerta-annoksen jälkeiseen altistukseen verrattuna.

Farmakokineettiset yhteisvaikutustutkimukset

Kliinisillä masitentaani- ja tadalafiiliannoksilla ei ole tunnettuja vaikutuksia CYP450-isoentsyymeihin tai kuljettajaproteiineihin.

Masitentaani tai tadalafiili lääkeaineiden kuljettajaproteiinien substraattina:

Masitentaani ei ole P-gp:n/MDR-1:n substraatti. Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät ole OATP1B1:n ja OATP1B3:n oleellisia substraatteja, mutta ne pääsevät maksaan passiivisen diffuusion avulla. Tadalafiili on P-gp:n substraatti.

Erityispopulasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Yuvanci-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, masitentaanialtistus suureni 1,3-kertaiseksi ja altistus aktiiviselle metaboliitille 1,6-kertaiseksi. Tämän lisäyksen ei katsota olevan kliinisesti oleellinen masitentaanimonoterapian kannalta.

Tadalafiilikerta-annoksilla (5–20 mg) tehdyissä kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa tadalafiilialtistus (AUC) noin kaksinkertaistui tutkittavilla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, samoin kuin tutkittavilla, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat dialyysihoitoa. Hemodialyysipotilailla C_{max} oli 41 % suurempi kuin terveillä tutkittavilla. Hemodialyysin osuus tadalafiilin eliminaatiossa on mitätön.

Yuvanci-valmistetta ei suositella dialyysihoitoa saaville potilaille eikä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min), koska tadalafiilialtistus (AUC) suurenee, siitä ei ole kliinistä kokemusta eikä puhdistumaan ei voida vaikuttaa dialyysillä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Yuvanci-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Lievässä maksan vajaatoiminnassa masitentaanialtistus pieneni 21 % ja altistus aktiiviselle metaboliitille pieneni 20 %, keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa masitentaanialtistus pieneni 34 % ja altistus aktiiviselle metaboliitille pieneni 25 % ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa masitentaanialtistus pieneni 6 % ja altistus aktiiviselle metaboliitille pieneni 25 %. Tämän altistuksen pienenemisen ei katsota olevan kliinisesti oleellinen masitentaanimonoterapian kannalta.

Tutkittavilla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A ja B), tadalafiilialtistus (AUC) 10 mg:n annosta käytettäessä on verrattavissa terveiden tutkittavien altistukseen. Tadalafiilin turvallisuudesta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastaville potilaille on vähän kliinisiä tietoja. Tadalafiilin antamisesta kerran päivässä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tietoja saatavissa.

Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat

Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla masitentaanialtistus oli noin 1,2 kertaa suurempi ja altistus masitentaanin aktiiviselle metaboliitille oli noin 1,3 kertaa suurempi kuin terveillä tutkittavilla.

Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden talalafiiialtistus oli 1,3 kertaa suurempi kuin terveillä tutkittavilla.

Näiden erojen ei katsottu olevan kliinisesti oleellisia.

läkkäisiin potilaisiin liittyviä tai etniseen taustaan tai sukupuoliin liittyviä kliinisesti oleellisia vaikutuksia masitentaanin ja talalafiilin farmakokinetiikkaan ei havaittu.

Diabetespotilailla ei havaittu kliinisesti oleellisia vaikutuksia talalafiilin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yuvanci-valmisteella ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia. Prekliiniset toksikologiset tiedot perustuvat masitentaanilla ja talalafiililla erikseen tehtyjen tutkimusten havaintoihin.

Masitentaani

Sepelvaltimoiden intiman paksunemista havaittiin koirilla ihmisen altistukseen verrattuna 17-kertaisen altistuksen yhteydessä 4–39 hoitoviikon kuluttua. Löydöksen ei lajispesifisen herkkyyden ja turvallisuusmarginaalin perusteella katsota olevan oleellinen ihmisille.

Masitentaani ei ollut genotoksinen tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -koesarjoissa. Masitentaani ei ollut fototoksista *in vivo* kerta-annoksen jälkeen, kun altistus oli enintään 24-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna.

Kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisuutta ihmisen altistukseen verrattuna 18-kertaisen altistuksen yhteydessä rotilla eikä 116-kertaisen altistuksen yhteydessä hiirillä.

Pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa urosrotilla (turvallisuusmarginaali 11,6) ja uroskoirilla (turvallisuusmarginaali 5,8) havaittiin kivesten siementiehyiden laajentumista. Siementiehyiden laajentuminen oli täysin korjautuvaa. Kahden hoitovuoden jälkeen kivesten siementiehyiden atrofiaa havaittiin rotilla, kun altistus oli 4-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Elinikäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa koirilla todettiin hypospermatogeneesiä altistuksilla, joiden turvallisuusmarginaalit ovat 9,7 (rotta) ja 23 (koira). Hedelmällisyyttä koskeva turvallisuusmarginaali oli urosrotilla 18 ja naarasrotilla 44.

Masitentaani oli teratogeenista kaniineille ja rotille kaikilla tutkituilla annoksilla. Kummallakin lajilla havaittiin kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia ja alaleukaluun kaaren fuusion poikkeavuuksia.

Masitentaanin anto naarasrotille tiineyden loppuvaiheen ja imetyksen aikana vähensi poikasten eloonjääntä ja heikensi jälkeläisten lisääntymiskykyä, kun emon altistus oli 5-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Jälkeläiset altistuivat masitentaanille tiineyden loppuvaiheessa ja maidon välityksellä imeväiskauden aikana.

Postnataalin hoito elinpäivinä 4–114 aiheutti nuorille rotille painonkehityksen hidastumista, joka vaikutti sekundaarisesti kehitykseen (kivesten laskeutumisen viive, korjautuva pitkien luiden kasvun hidastuminen, kiimakierron pidentyminen). Alkiokuolemien lisääntymistä sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen, poikueiden keskimääräistä pienentymistä ja kivesten ja lisäkivesten painon pienentymistä havaittiin, kun altistus oli 7-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Kivesten siementiehyiden atrofiaa ja vaikutuksia lisääntymismuuttujiin ja siemennesteen morfologiaan havaittiin, kun altistus oli 3,8-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen.

Tadalafiili

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiäidin

Hydroksipropyyliselluloosa
Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa (E463a)
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Polysorbaatti 80 (E433)
Povidoni (E1201)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Natriumlauryylisulfaatti

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällyste

Hypromelloosi
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Laktoosimonohydraatti
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällyste

Hypromelloosi
Laktoosimonohydraatti
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini (E1518)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit

30 × 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiinisissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joihin on integroitu kuivausainetta. Valmisteseen kosketuksessa oleva kerros on polyteenikerros, jossa ei ole kuivausainetta.

Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit

30 × 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiinisissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joihin on integroitu kuivausainetta. Valmisteseen kosketuksessa oleva kerros on polyteenikerros, jossa ei ole kuivausainetta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: XXXX

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Yuvanci-valmiste on markkinoilla, että kaikille Yuvanci-valmistetta oletettavasti käytettäville potilaille toimitetaan seuraava koulutusmateriaali:

- potilaskortti.

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKINEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit
masitentaani/tadalafiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania ja 20 mg tadalafiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1859/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit
masitentaani/tadalafiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag Int

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKINEN ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit
masitentaani/tadalafiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania ja 40 mg tadalafiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
30 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1859/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit
masitentaani/tadalafiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag Int

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Potilaskortti

Sivu 1

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon. Tässä kortissa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista sinun on oltava tietoinen Yuvanci-hoitoa saadessasi. Pidä tämä kortti aina mukanas ja näytä sitä kaikille hoitoosi osallistuville lääkäreille. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg masitentaani/tadalafiili kalvopäällysteiset tabletit FI	On tärkeää, että ilmoitat lääkkeen määränneelle lääkärille välittömästi, jos tulet raskaaksi, sekä kaikista Yuvanci-hoidon aikana mahdollisesti ilmenevistä haittavaikutuksista. Hoitoyksikkö: Lääkkeen määränneen lääkärin nimi: Lääkkeen määränneen lääkärin puhelinnumero:
---	--

Sivu 3

Raskaus Yuvanci voi haitata sikiön kehitystä. Siksi et saa käyttää Yuvanci-valmistetta, jos olet raskaana. Et myöskään saa tulla raskaaksi Yuvanci-hoidon aikana. Lisäksi jos sairastat keuhkovaltimoiden verenpainetauti, raskaus voi pahentaa sairautesi oireita vaikea-asteisesti.	Ehkäisy Sinun on käytettävä Yuvanci-hoidon aikana luotettavaa ehkäisyä. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen. Sinun pitää tehdä raskaustesti ennen Yuvanci-hoidon aloittamista ja joka kuukausi hoidon aikana, vaikka et omasta mielestäsi olisikaan raskaana.
--	--

Sivu 5

Yuvanci voi muiden samaan lääkeryhmään kuuluvien lääkkeiden tavoin vaikuttaa maksaan. Lääkäri ottaa verikokeen ennen Yuvanci-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana selvittääkseen, toimiiko maksasi kunnolla. Mahdollisia merkkejä siitä, että maksasi ei toimi kunnolla, ovat • pahoinvointi • oksentelu • kuume • mahakipu (vatsakipu) • keltaisuus (ihon ja silmänvalkuaisten muuttuminen keltaiseksi) • tumma virtsa • ihon kutina • apaattisuus tai uupumus (poikkeava väsymys tai voimattomuus) • flunssan kaltainen oireyhtymä (nivel- ja lihaskipu, johon liittyy kuumetta).	Jos havaitset näitä oireita, kerro siitä välittömästi lääkärille. Jos sinulla on kysyttävää hoidostasi, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
---	--

Sivu 2

Sivu 4

Sivu 6

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit

masitentaani/tadalafiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Yuvanci on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Yuvanci-valmistetta
3. Miten Yuvanci-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Yuvanci-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Yuvanci on ja mihin sitä käytetään

Yuvanci sisältää kahta vaikuttavaa ainetta eli masitentaania ja tadalafiilia. Masitentaani kuuluu lääkeryhmään, jonka nimi on endoteliinireseptoriantagonistit. Tadalafiili kuuluu lääkeryhmään, jonka nimi on fosfodiesteraasi 5:n estäjät (PDE5-estäjät).

Yuvanci-valmistetta käytetään aikuisille WHO:n (World Health Organization) toimintakykyluokan II tai III mukaisen keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pitkäaikaishoitoon. Se on vaihtoehto masitentaanin ja tadalafiilin ottamiselle erillisinä tabletteina.

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa on korkea verenpaine verisuonissa, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimot). Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla nämä valtimot ahtautuvat, jolloin sydän joutuu työskentelemään enemmän pumpatakseen verta niiden läpi. Siitä aiheutuu väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta. Toimintakykyluokka kuvastaa sairauden vakavuutta: keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla toimintakykyluokan II potilailla on vähäisesti rajoittunut fyysinen toimintakyky ja toimintakykyluokan III potilailla on huomattavasti rajoittunut fyysinen toimintakyky.

Yuvanci laajentaa keuhkovaltimoita, jolloin sydämen on helpompi pumpata verta niiden läpi. Se alentaa verenpainetta, lievittää oireita ja parantaa fyysistä toimintakykyä sekä hillitsee sairauden kulkua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Yuvanci-valmistetta

Älä ota Yuvanci-valmistetta

- jos olet allerginen masitentaanille, tadalafiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on ollut sydäninfarkti edeltävien 90 päivän aikana
- jos olet raskaana tai jos voit tulla raskaaksi, koska et käytä luotettavaa ehkäisyä; ks. kohta 2 Raskaus ja imetys
- jos imetät; ks. kohta 2 Raskaus ja imetys

- jos sinulla on vaikea-asteinen maksasairaus tai jos veresi maksaentsyymipitoisuus on hyvin korkea; keskustele siitä lääkärin kanssa, joka päättää, sopiiko tämä lääke sinulle
- jos sinulla on hyvin matala verenpaine (90/50 mmHg)
- jos käytät nitraatteja tai riosiguaattia, ks. kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja Yuvanci.
- jos sinulla on joskus ollut näköhermon anteriorinen neuropatia (NAION, non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia eli näönmenetys, jota kuvaillaan silmän verenkiertohäiriönä), joka on heikentyneestä verenvirtauksesta silmään aiheutuva näönmenetys.

Jos jokin näistä koskee sinua, **kerro siitä lääkärille.**

Varoitukset ja varotoimet

Sinulle on tehtävä laboratoriokokeita ennen Yuvanci-hoidon aloittamista ja hoidon aikana lääkärin ohjeiden mukaisesti:

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen Yuvanci-hoidon aloittamista ja säännöllisesti (kerran kuukaudessa) hoidon aikana. Ks. kohta 2 Raskaus ja imetys.

Lääkäri ottaa verikokeen tutkiakseen

- toimiiko maksasi kunnolla
- onko sinulla anemia (vähentynyt veren punasolumäärä).

Yuvanci voi suurentaa maksaentsyymien (proteiinien eli valkuaisaineiden) pitoisuutta, mikä voi olla merkki siitä, ettei maksasi toimi kunnolla. Muita mahdollisia merkkejä siitä, että maksasi ei toimi kunnolla, ovat seuraavat oireet:

- pahoinvointi
- oksentelu
- kuume
- mahakipu (vatsakipu)
- ihon ja silmänvalkuaisten muuttuminen keltaiseksi (ikterus)
- tumma virtsa
- ihon kutina
- epätavallinen väsymys tai voimattomuus (apaattisuus tai uupumus)
- flunssan kaltainen oireyhtymä (nivel- ja lihaskipu, johon liittyy kuumetta).

Jos havaitset näitä oireita Yuvanci-hoidon aikana, **kerro siitä välittömästi lääkärille.**

Yuvanci-valmiste voi aiheuttaa anemiaa (veren punasolujen vähyys). Jos sinulle kehittyy seuraavia oireita, jotka voivat olla merkki anemiasta, **kerro siitä lääkärille:**

- huimausta
- väsymystä
- yleistä sairautentunnetta
- nopea sydämensyke
- sydämentykytystä (sydämen jyskytys, joka voi olla nopeaa tai epäsäännöllistä)
- kalpeutta.

Ennen kuin otat tabletteja, kerro lääkärille, jos sinulla on

- muita sydän- ja verisuonisairauksia kuin sairastamasi keuhkovaltimoiden verenpainetauti, mukaan lukien
 - aortta- ja hiippaläpän sairaus (verenvirtaukseen mahdollisesti vaikuttavia sydänlääppien ongelmia)
 - sydänpuussin konstriktio eli kurouma (sairaus, jossa sydäntä ympäröivä sydänpuussi kiristyy, mikä vaikuttaa sydämen normaaliin toimintaan)
 - restriktiivinen tai kongestiivinen sydänlihassairaus (sairaus, jossa sydänlihas jäykistyy tai heikkenee, jolloin sydän ei kykene pumppaamaan verta tehokkaasti)

- sydämen vasemman kammion toimintahäiriö (sairaus, jossa sydämen vasemmalla puoliskolla on vaikeuksia pumpata verta tehokkaasti muualle elimistöön)
- sydämen rytmihäiriö (sydämen poikkeava rytmi)
- sepelvaltimotauti (sydäntauti, joka aiheutuu verta sydänlihakseen tuovien verisuonten ahtautumisesta tai tukkeutumisesta)
- huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti (korkea verenpaine, joka ei ole riittävässä hoitotasapainossa)
- verenpaineongelmia, kuten merkittävä verenpaineen lasku seisomaan noustaessa tai jatkuvasti normaalia matalampi verenpaine
- perinnöllinen sairaus, joka vaurioittaa verkkokalvoa (verkkokalvo on silmän takaosassa sijaitseva valoherkkä kalvo)
- vaikea-asteinen maksavaiva
- vaikea-asteinen munuaisvaiva.

Jos sinulla on munuaisvaivoja, kerro siitä lääkärille ennen Yuvanci-hoidon aloittamista. Sinulla voi olla Yuvanci-hoidon aikana tavanomaista suurempi matalan verenpaineen ja anemian riski.

Potilailla, joilla on veno-okklusiivinen keuhkosairaus (keuhkolaskimoiden ahtautumia), keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon käytettävät lääkkeet, mukaan lukien Yuvanci-valmiste, voi aiheuttaa keuhkopöhön (nesteen kertymistä keuhkoihin). Jos sinulla on Yuvanci-hoidon aikana keuhkopöhön oireita, **kerro siitä välittömästi lääkärille**. Tällaisia oireita voivat olla

- äkillinen, merkittävä hengenahdistus
- yskä
- väsymys rasituksen jälkeen
- hengitysvaikeudet makuulla ollessa.

Kerro lääkärille ennen Yuvanci-valmisteen ottamista, jos sinulla on siittimen epämuotoisuutta, kuten

- angulaatio eli sairaus, jossa siitin käyristyy, mikä johtuu mahdollisesti siittimen tiettyjen kudosten arpeutumisesta (paisuvaisen onteloiden fibroisoitumisesta)
- Peyronien tauti, joka on aikuisten miesten sairaus, jossa siittimessä voidaan tuntea levymäistä arpikudosta ja johon liittyy siittimen käyristymistä
- tai priapismille altistava sairaus (priapismi on pitkittyvä ja kivulias erektio, joka voi ilmetä ilman seksuaalista stimulaatiota), kuten veren punasolujen poikkeavuus (sirppisoluanemia), luuydinsyöpä (multippeli myelooma) tai verisolusyöpä (leukemia).

Jos sinulla on Yuvanci-hoidon aikana 4 tuntia tai pidempään kestävä erektio, **hakeudu heti lääkärinhoitoon**.

Tadalafiilin ja PDE5-estäjien käytössä on ilmennyt näköhäiriöitä ja näkökyvyn äkillistä häviämistä. Jos näkökykysi heikkenee tai häviää äkillisesti tai jos näkösi on vääristynyt tai hämärtynyt hoidon aikana, lopeta Yuvanci-hoito ja **ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**.

Joillakin tadalafiilia käyttäneillä potilailla on havaittu kuulon heikkenemistä tai äkillinen kuulonmenetys. Vaikka ei tiedetä, liittyvätkö nämä suoraan tadalafiiliin, jos sinulla ilmenee kuulon heikkenemistä tai äkillinen kuulonmenetys, **ota välittömästi yhteyttä lääkäriin**.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska Yuvanci-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla.

Muut lääkevalmisteet ja Yuvanci

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota Yuvanci-valmistetta, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- riosiguaattia (keuhkovaltimoiden verenpainetaudin ja kroonisen tromboemolisen keuhkoverenpainetaudin hoitoon)
- nitraatteja, kuten nitroglyseriiniä, isosorbidi- ja amyylinitraattia (rintakivun hoitoon).

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

Lääkkeitä, jotka voivat heikentää Yuvanci-valmisteen tehoa vähentämällä Yuvanci-valmisteen määrää veressä; näitä ovat mm.

- mäkikuisma (rohdosvalmiste masennuksen hoitoon)
- fenytoiini tai karbamatsepiini (epilepsian hoitoon)
- rifampisiini (antibiootti infektioiden hoitoon).

Lääkkeitä, jotka saattavat lisätä Yuvanci-hoitoon liittyvien haittavaikutusten riskiä; näitä ovat mm.

- klaritromysiini, telitromysiini, siprofloksasiini, erytromysiini (antibiootteja infektioiden hoitoon)
- ritonaviiri, sakinaviiri (HIV-infektion hoitoon)
- doksatsosiini, jota käytetään korkean verenpaineen tai eturauhasvaivojen hoitoon
- nefatsodoni (masennuksen hoitoon)
- ketokonatsoli (shampoota lukuun ottamatta), flukonatsoli, itrakonatsoli, mikonatsoli, vorikonatsoli (lääkkeitä sieni-infektioiden hoitoon)
- amiodaroni (sydämen rytmin säätelyyn)
- siklosporiini (hyljintäreaktion estoon elinsiirron jälkeen)
- diltiatseemi, verapamiili (korkean verenpaineen tai tietynlaisten sydänvaivojen hoitoon)
- prostasykliini ja sen kaltaiset lääkkeet, kuten epoprostenoli ja iloprosti (keuhkovaltimoiden verenpainetaudin, keuhkojen arpeutumisen ja valtimotukosten hoitoon).

Yuvanci ruuan ja alkoholin kanssa

Jos käytät piperiiniä ravintolisänä, se voi muuttaa elimistön reaktioita joihinkin lääkevalmisteisiin, kuten Yuvanci-valmisteseen. Keskustele siinä tapauksessa lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa.

Alkoholin juominen voi alentaa verenpainetta tilapäisesti. Jos olet ottanut Yuvanci-valmistetta tai suunnittelet sen ottamista, vältä runsasta alkoholin käyttöä (yli viisi alkoholiannosta), koska se voi lisätä huimauksen riskiä seisomaan noustaessa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Yuvanci-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, sillä se voi vahingoittaa sikiötä. Ks. kohta 2 Älä ota Yuvanci-valmistetta.

- Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, käytä Yuvanci-hoidon aikana luotettavaa ehkäisyä. Keskustele ehkäisystä lääkärin kanssa.
- Älä ota Yuvanci-valmistetta, jos olet raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemistä.
- Jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Yuvanci-hoidon aikana tai pian (enintään 1 kuukauden aikana) Yuvanci-hoidon lopettamisen jälkeen, **mene välittömästi lääkäriin.**

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri kehottaa sinua tekemään raskaustestin ennen kuin aloitat Yuvanci-valmisteen ottamisen ja säännöllisesti (kerran kuukaudessa) Yuvanci-hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittyykö Yuvanci-valmiste äidinmaitoon. Älä imetä Yuvanci-hoidon aikana. Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet imettämistä. Ks. kohta 2 Älä ota Yuvanci-valmistetta.

Hedelmällisyys

Yuvanci voi vähentää miehillä siittiöiden määrää. Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet lasten saamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Yuvanci voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja matalaa verenpainetta (lueteltu kohdassa 4). Myös keuhkovaltimoiden verenpainetaudin oireet voivat heikentää ajokykyä. Tarkkaile, miten Yuvanci-valmiste vaikuttaa sinuun ennen kuin ajat moottoriajoneuvoa tai käytät koneita.

Yuvanci sisältää laktoosimonohydraattia ja natriumia

- Yuvanci sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Yuvanci-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelut Yuvanci-annos on yksi 10 mg:n/40 mg:n tabletti kerran päivässä. Lääkäri voi joissakin tilanteissa päättää aloittaa hoidon pienemmällä annoksella 10 mg/20 mg kerran päivässä. Se antaa elimistön sopeutua uuteen lääkkeeseen. Jos siedät tämän annoksen, lääkäri suurentaa annoksesi yhteen 10 mg:n/40 mg:n tablettiin kerran päivässä.

Niele tabletti kokonaisena vesilasillisen kanssa. Tablettia ei saa pureskella eikä rikkoa. Voit ottaa Yuvanci-tabletin ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletti on parasta ottaa aina samaan aikaan päivästä.

Jos otat enemmän Yuvanci-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Sinulle voi ilmaantua kohdassa 4 kuvattuja haittavaikutuksia.

Jos unohdat ottaa Yuvanci-valmistetta

Jos unohdat ottaa Yuvanci-valmistetta, ota annos heti, kun muistat sen. Jatka sitten tablettien ottamista tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Yuvanci-valmisteen käytön

Yuvanci-valmistetta on käytettävä ilman keskeytyksiä, jotta keuhkovaltimoiden verenpainetauti pysyy hoitotasapainossa. Älä lopeta Yuvanci-valmisteen ottamista, ellet ole sopinut siitä lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jäljempänä lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu Yuvanci-valmisteen käytössä tai niitä on raportoitu aiemmin Yuvanci-valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden (masitentaanin tai talafiliin) käytössä, joten niitä voi ilmetä myös Yuvanci-valmistetta käytettäessä.

Jos sinulle ilmaantuu seuraavia haittavaikutuksia, lopeta lääkkeen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon:

- vakavia allergisia reaktioita (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)
 - oireita ovat mm. turvotus silmien ympärillä, kasvoissa, huulissa, kielessä tai nielussa, joka voi olla henkeä uhkaavaa, jos nielun turvotus tukkii hengitystiet. Jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita Yuvanci-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon.
- rintakipua (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)
 - jos sinulle ilmaantuu rintakipua Yuvanci-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon. Oireidesi hoitoon ei saa käyttää nitraatteja.
- priapismia, joka on pitkäkestoinen ja mahdollisesti kivulias erektio, joka voi ilmetä ilman seksuaalista stimulaatiota (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)
 - jos sinulle ilmaantuu yli 4 tuntia kestävä erektio Yuvanci-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon.
- äkillinen näönmenetys tai keskeisen näön vääristyminen, hämärtyminen, sumeneminen tai näkökyvyn äkillinen heikkeneminen (ei tiedetä, kuinka yleisiä nämä haittavaikutukset potilailla ovat)
 - jos sinulle ilmaantuu tällaisia haittavaikutuksia Yuvanci-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärinhoitoon.

Muita haittavaikutuksia ovat

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- turvotus / nesteen kertyminen elimistöön (turpoaminen), etenkin nilkoissa ja jalkaterissä
- päänsärky
- anemia (veren punasolujen vähyys) tai pienentynyt hemoglobiinipitoisuus (hemoglobiini on veren punasolujen valkuaisaine, joka kuljettaa happea elimistössä)
- pahoinvointi
- ruoansulatushäiriö (dyspepsia)
- vatsakipu
- epämukava tunne vatsassa
- nenän ja nielun tulehdus (nielun ja nenän tulehdus)
- keuhkoputkitulehdus (bronkiitti)
- lihassärky (myalgia)
- selkäkipu
- kipu sääressä ja käsivarsissa
- ihon punoitus.

Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- oksentelu
- ruokatorven refluksitauti (hapon nouseminen ruokatorveen)
- pyörtyminen
- migreeni
- influenssa (flunssa)
- virtsatieinfektio (infektio elimistön osissa, jotka keräävät ja poistavat virtsaa)
- hengitystieinfektio (hengityselinten infektio, keuhkojen tai nenän, sivuonteloiden tai nielun infektio, nuhakuume)
- nielutulehdus (faryngiitti)
- nenäverenvuoto
- sydämentykytys (jyskyttävä sydämen syke, joka voi olla nopeaa tai epäsäännöllistä)
- nopea sydämen syke (takykardia)
- suurentunut maksaentsyymipitoisuus, joka todetaan verikokeella
- veren valkosolujen vähyys (leukopenia)
- verihiutaleiden vähyys (trombosytopenia; verihiutaleet ovat veren komponentteja, jotka osallistuvat veren hyytymiseen)
- matala verenpaine (hypotensio)
- näön sumeneminen
- runsaat kuukautiset
- ihottuma
- yliherkkyys (allergiset reaktiot), mukaan lukien kutina.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- kouristuskohtaukset
- ohimenevä muistamattomuus (ohimenevä muistinmenetys)
- sydänperäinen äkkikuolema (sydän lakkaa äkillisesti lyömästä, mistä aiheutuu tajunnanmenetys ja kuolema)
- nokkosihottuma (urtikaria)
- liikahikoilu (hyperhidroosi)
- verenvuoto siirtimestä
- verta siemennesteessä ja/tai virtsassa (hematospermia)
- korvien soiminen (tinnitus)
- verta virtsassa (hematuria).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- aivotapahtuma
- sydäninfarkti
- epästabiili angina pectoris (rintakipu)
- kammioperäinen rytmihäiriö (sydämen rytmihäiriö), joka saa alkunsa sydämen alaosan kammioista
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (vaikea-asteinen ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän ja silmien ympäriltä sekä sukupuolielimistä)
- kesivä ihottuma (ihon hilseily tai kuoriutuminen)
- verkkokalvon verisuonitukos (veritulppa silmän verisuonessa, mistä voi aiheutua näön sumenemista tai sokeutuminen)
- näkökenttäpuutos
- äkillinen kuulonmenetys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Yuvanci-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Yuvanci-valmistetta kartonkikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Yuvanci sisältää

Vaikuttavat aineet ovat masitentaani ja tadalafiili.

Yksi 10 mg/20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania ja 20 mg tadalafilia.

Yksi 10 mg/40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania ja 40 mg tadalafilia.

Muut aineet ovat:

Tablettiydin

Hydroksipropyyliselluloosa

Matalasubstituutioasteinen hydroksipropyyliselluloosa (E463a)

Laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 Yuvanci sisältää laktoosia)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Polysorbaatti 80 (E433)

Povidoni (E1201)

Natriumtärkkelysglykolaatti (ks. kohta 2 Yuvanci sisältää natriumia)

Natriumlauryylisulfaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Laktoosimonohydraatti

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini (E1518)

Talkki (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös punaista rautaoksidia (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pitkänomaisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu MT ja vastakkaiselle puolelle 1020. Yuvanci 10 mg/20 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu 30 × 1 kalvopäällysteisen tabletin alumiinisiin yksittäispakattuihin läpipainopakkauksiin, joihin on integroitu kuivausainetta.

Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai lähes valkoisia, pitkänomaisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu MT ja vastakkaiselle puolelle 1040. Yuvanci 10 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu 30 × 1 kalvopäällysteisen tabletin alumiinisiin yksittäispakattuihin läpipainopakkauksiin, joihin on integroitu kuivausainetta.

Myyntiluvan haltija

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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: +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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.