

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. Kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 15 mg tabletit
Jinarc 30 mg tabletit
Jinarc 15 mg tabletit + Jinarc 45 mg tabletit
Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 60 mg tabletit
Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 90 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jinarc 15 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 15 mg:n tabletti sisältää noin 35 mg laktoosia (monohydraattina).

Jinarc 30 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää noin 70 mg laktoosia (monohydraattina).

Jinarc 15 mg tabletit + Jinarc 45 mg tabletit

Yksi 15 mg:n tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.

Yksi 45 mg:n tabletti sisältää 45 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 15 mg:n tabletti sisältää noin 35 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi 45 mg:n tabletti sisältää noin 12 mg laktoosia (monohydraattina).

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 60 mg tabletit

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.

Yksi 60 mg:n tabletti sisältää 60 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää noin 70 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi 60 mg:n tabletti sisältää noin 16 mg laktoosia (monohydraattina).

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 90 mg tabletit

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.

Yksi 90 mg:n tabletti sisältää 90 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää noin 70 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi 90 mg:n tabletti sisältää noin 24 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Jinarc 15 mg tabletit

Sininen, kolmionmuotoinen (pitempi lävistäjä: 6,58 mm, lyhyempi lävistäjä: 6,20 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”15”.

Jinarc 30 mg tabletit

Sininen, pyöreä (halkaisija: 8 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”30”.

Jinarc 15 mg tabletit + Jinarc 45 mg tabletit

15 mg:n tabletti: sininen, kolmionmuotoinen (pitempi lävistäjä: 6,58 mm, lyhyempi lävistäjä: 6,20 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”15”.

45 mg:n tabletti: sininen, neliönmuotoinen (sivu 6,8 mm, pitempi lävistäjä 8,2 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”45”.

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 60 mg tabletit

30 mg:n tabletti: sininen, pyöreä (halkaisija: 8 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”30”.

60 mg:n tabletti: sininen, muunnetun suorakulmion muotoinen (pitempi lävistäjä 9,9 mm, lyhyempi lävistäjä 5,6 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”60”.

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 90 mg tabletit

30 mg:n tabletti: sininen, pyöreä (halkaisija: 8 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”30”.

90 mg:n tabletti: sininen, viisikulmion muotoinen (pitempi lävistäjä 9,7 mm, lyhyempi lävistäjä 9,5 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”90”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jinarc on tarkoitettu hidastamaan kystien muodostumisen ja munuaisten vajaatoiminnan etenemistä aikuisilla, joilla on vallitsevasti periytyvä autosomaalinen munuaisten monirakkulatauti (ADPKD). Hoito aloitetaan kroonisen munuaistaudin vaiheessa 1–4 sellaisille potilaille, joilla on näyttöä taudin nopeasta etenemisestä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Tolvaptaanihoito on aloitettava ja sitä on seurattava sellaisten lääkärien valvonnassa, jotka ovat ADPKD:n hoidon asiantuntijoita ja jotka ymmärtävät täysin tolvaptaanihoitoon liittyvät riskit, maksatoksisuus mukaan lukien, ja seurantavaatimukset (ks. kohta 4.4).

Annostus

Jinarc-valmistetta annetaan kahdesti vuorokaudessa kahteen annokseen jaettuna: 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg tai 90 mg + 30 mg. Aamuannos otetaan vähintään 30 minuuttia ennen aamupalaa. Päivän toinen annos voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Jaettujen annosten mukaiset kokonaisvuorokausiannokset ovat 60, 90 tai 120 mg.

Annostitraus

Tolvaptaanin aloitusannostus on 60 mg/vrk, joka jaetaan kahteen annokseen: 45 mg + 15 mg (45 mg otetaan herätessä ennen aamupalaa ja 15 mg otetaan 8 tuntia myöhemmin). Tolvaptaanin aloitusannosta suurennetaan 90 mg:aan/vrk kahteen annokseen jaettuna (60 mg + 30 mg) ja sitten sietokyvyn mukaan

tolvaptaanin tavoiteannokseen 120 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna (90 mg + 30 mg). Annosten suurentamisen välissä on oltava vähintään viikko. Annostitus on tehtävä varovaisesti niin, ettei suurilla annoksilla siedetä huonosti liian nopean annoksen suurentamisen takia. Annoksia voidaan pienentää sietokyvyn mukaan. Ylläpitoannoksena käytetään suurinta siedettyä tolvaptaaniansannosta. Annostituksen tarkoituksena on estää vasopressiinin toimintaa munuaisten V2-reseptorissa mahdollisimman täydellisesti ja tasaisesti ylläpitäen samalla hyväksyttävää nestetasapainoa (ks. kohta 4.4).

Vasopressiinin eston riittävyyttä suositellaan seurattavan mittaamalla virtsan osmolaliteettia. Plasman osmolaliteetin tai seerumin natriumpitoisuuden seuranta (plasman osmolariteetin laskemiseksi) ja/tai kehon painon seuranta säännöllisin väliajoin on harkittava. Näin voidaan seurata elimistön kuivumisriskiä, joka johtuu tolvaptaanin nesteen erittymistä lisäävistä vaikutuksista, jos potilas ei nauti riittävästi vettä. Jinarc-valmisteen turvallisuutta ja tehoa vaiheen 5 kroonisessa munuaistaudissa ei ole tutkittu riittävästi, ja siksi tolvaptaaninhoito on lopetettava, jos munuaisten vajaatoiminta etenee vaiheen 5 krooniseksi munuaistaudiksi. Jinarc-valmisteen aamuannos otetaan vähintään 30 minuuttia ennen aamupalaa. Päivän toinen annos voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Hoito on keskeytettävä, jos potilas ei pysty juomaan tai veden saanti on rajallista (ks. kohta 4.4).

Tolvaptaanin ei saa ottaa greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5). Potilasta on neuvottava juomaan riittävästi vettä tai muita vettä sisältäviä nesteitä (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen vahvoja CYP3A:n estäjiä käyttäville potilaille

Vahvoja CYP3A:n estäjiä käyttävien potilaiden (ks. kohta 4.5) tolvaptaaniansannoksia on pienennettävä seuraavasti:

Tolvaptaanin vuorokausiannos kahteen annokseen jaettuna	Pienennetty annos (kerran vuorokaudessa)
90+30 mg	30 mg (pienennetään edelleen 15 mg:aan, jos potilas ei siedä hyvin 30 mg:aa)
60+30 mg	30 mg (pienennetään edelleen 15 mg:aan, jos potilas ei siedä hyvin 30 mg:aa)
45+15 mg	15 mg

Annoksen muuttaminen keskivahvoja CYP3A:n estäjiä käyttäville potilaille

Keskivahvoja CYP3A:n estäjiä käyttävien potilaiden tolvaptaaniansannoksia on pienennettävä seuraavasti:

Tolvaptaanin vuorokausiannos kahteen annokseen jaettuna	Pienennetty jaettu annos
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

Annoksen pienentämistä edelleen voidaan harkita, jos potilas ei siedä pienennettyä tolvaptaaniansannosta.

Iäkkäät

Ikääntymisellä ei ole vaikutusta tolvaptaanin pitoisuuksiin plasmassa. Tolvaptaanin turvallisuutta ja tehoa yli 50-vuotiaiden ADPKD-potilaiden hoidossa ei ole kuitenkaan vielä varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta

Tolvaptaaninhoito on vasta-aiheista anuurisilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Kliinisiä tutkimuksia potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole tehty. Maksavaurion riski voi suurentua, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 20); näitä

potilaita on seurattava tarkkaan maksatoksisuuden varalta. Vaiheen 3 kroonista munuaistautia sairastavista potilaista on vähemmän tietoa kuin vaiheen 1 tai 2 potilaista (ks. kohta 5.1).

Maksan vajaatoiminta

Jinarc-hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti hoidettaessa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Potilaita on hoidettavahuolellisesti, ja maksaentsyymejä on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

Jinarc-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on ennen hoidon aloittamista suurentuneet maksaentsyymiarvot ja/tai sellaisia maksavaurion merkkejä tai oireita, jotka edellyttävät tolvaptaanin lopettamista pysyvästi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A ja B).

Pediatriset potilaat

Tolvaptaanin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tolvaptaania ei suositella pediatrisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit pitää niellä pureskelematta veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai bentsatsepiinille tai bentsatsepiini johdannaisille (ks. kohta 4.4).
- Ennen hoidon aloittamista suurentuneet maksaentsyymiarvot ja/tai sellaisia maksavaurion merkkejä tai oireita, jotka edellyttävät tolvaptaanin lopettamista pysyvästi (ks. kohta 4.4).
- Anuria
- Vähentynyt nestetilavuus
- Hypernatremia
- Kyvyttömyys havaita janoa tai reagoida siihen
- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Imetys (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Idiosynkraattinen maksatoksisuus

Tolvaptaaniin on yhdistetty idiosynkraattinen veren alaniini- ja aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ALAT ja ASAT) suureneminen ja harvoissa tapauksissa samanaikaisesti esiintyvä kokonaisbilirubiiniarvon (Bil) suureneminen.

Tolvaptaanin markkinoille tulon jälkeen ADPKD:tä hoidettaessa on ilmoitettu akuutista maksan vajaatoiminnasta, joka on edellyttänyt maksansiirtoa.

ADPKD-potilaille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin ALAT-arvon suurenemista ($> 3 \times$ viitearvojen yläraja [ULN]) 4,4 %:lla (42/958) tolvaptaania saaneista ja 1,0 %:lla (5/484) lumevalmistetta saaneista potilaista, kun taas ASAT-arvon suurenemista ($> 3 \times$ ULN) havaittiin 3,1 %:lla (30/958) tolvaptaania saaneista ja 0,8 %:lla (4/484) lumevalmistetta saaneista potilaista. Kahdella (2/957, 0,2 %) tolvaptaanihoitoa saaneella potilaalla ja lisäksi jatkovaiheen avoimessa tutkimuksessa kolmannella potilaalla ilmeni maksaentsyymiarvojen suurenemista ($> 3 \times$ ULN) ja samanaikaista Bil-arvojen suurenemista ($> 2 \times$ ULN). Maksasoluvauriot (joiden merkinä pidettiin ALAT-arvon suurenemista $> 3 \times$ ULN) alkoivat 3–14 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Suurentuneet arvot korjautuivat, ja ALAT-arvo palasi tasolle $< 3 \times$ ULN 1-4 kuukauden kuluessa. Vaikka nämä

samanaikaisesti suurentuneet arvot korjautuivat, kun tolvaptaani lopetettiin viivyttelystä, ne viittaavat merkittävän maksavaurion mahdollisuuteen. Muiden lääkevalmisteiden aiheuttamiin samankaltaisiin muutoksiin on yhdistetty palautumattoman ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion mahdollisuus.

Hoitavan lääkärin on noudatettava täysin alla vaadittuja turvatoimia.

Merkittävän ja/tai parantumattoman maksavaurion riskin pienentämiseksi maksan transaminaasit ja bilirubiini on tutkittava verestä ennen Jinarc-hoidon aloittamista, sitten kuukausittain 18 kuukauden ajan ja tämän jälkeen säännöllisesti 3 kuukauden välein. Maksavaurioon viittaavien oireiden (kuten väsymys, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, epämiellyttävät tuntemukset oikeassa ylävatsassa, oksentelu, kuume, ihottuma, kutina, virtsan tummuus tai keltaisuus) samanaikaista seuranta suositellaan.

Jos potilaalla on ennen hoidon aloittamista sellaiset poikkeavat ALAT-, ASAT- tai Bil-arvot, jotka täyttävät pysyvän lopettamisen kriteerit, tolvaptaani käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos lähtötason poikkeavat arvot ovat pysyvän lopettamisen rajojen alapuolella, hoito voidaan aloittaa vain, jos hoidon mahdollinen hyöty on sen mahdollisia riskejä suurempi. Maksakokeita on jatkettava tiheämmin. Maksatautiin hoitoon perehtyneen erikoislääkärin konsultointi on suositeltavaa.

Ensimmäisen 18 hoitokuukauden aikana Jinarc-valmistetta voidaan antaa vain sellaisille potilaille, joiden lääkäri on arvioinut, että potilaan maksa kestää hoidon jatkamista.

Jos hoidon aikana havaitaan maksavaurioon viittaavia oireita tai merkkejä tai kliinisesti merkittävällä tavalla poikkeavan suurien ALAT- tai ASAT-arvojen, Jinarc-hoito on keskeytettävä välittömästi ja potilaalta tutkittava ALAT-, ASAT-, Bil- ja AFOS (alkalinen fosfataasi) -arvot uudestaan mahdollisimman pian (mieluiten 48–72 tunnin sisällä). Tutkimuksia on jatkettava tiheään, kunnes oireet / merkit / poikkeavat laboratorioarvot stabiloituvat tai häviävät, jolloin Jinarc-hoito voidaan aloittaa uudelleen.

Nykyisen hoitokäytännön mukaan Jinarc-hoito on keskeytettävä, jos transaminaasiarvot pysyvät korkeina tai suurenevat, ja lopetettava pysyvästi, jos arvot suurenevat merkittävästi ja/tai maksavaurion kliiniset oireet jatkuvat.

Suosituksia pysyväälle lopettamiselle:

- ALAT tai ASAT > 8 × ULN
- ALAT tai ASAT > 5 × ULN yli 2 viikon ajan
- ALAT tai ASAT > 3 × ULN (ja Bil > 2 × ULN tai INR-arvo > 1,5)
- ALAT tai ASAT > 3 × ULN ja edellä mainitut jatkuvat maksavaurion oireet.

Jos ALAT- ja ASAT-arvot pysyvät alle 3 × ULN (viitearvojen yläraja), Jinarc-hoito voidaan aloittaa uudelleen varovaisesti samalla tai pienemmällä annoksella. Arvoja on seurattava tiheään, sillä joidenkin potilaiden transaminaasiarvot näyttävät stabiloituvan hoidon jatkuessa.

Nesteen saatavuus

Tolvaptaani voi aiheuttaa nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten janoa, runsasvirtsausta, yövirtsausta ja tiheävirtsausta (ks. kohta 4.8). Siksi potilailla on oltava vettä (tai muita vettä sisältäviä nesteitä) saatavilla, ja heidän on pystyttävä nauttimaan riittävästi näitä nesteitä (ks. kohta 4.2). Potilaita on neuvottava juomaan vettä tai muita vettä sisältäviä nesteitä janojen ensimmäisten merkkien ilmaannuttua, jotta vältetään kova jano tai elimistön kuivuminen.

Potilaiden on myös juotava 1–2 lasia nestettä ennen nukkumaanmenoa huolimatta siitä, tunteeko janoa tunnetta vai ei, ja juoda nesteitä uudelleen yön aikana jokaisen yönaikaisen virtsaamiskerran jälkeen.

Elimistön kuivuminen

Tolvaptaania saavien potilaiden nestetilavuutta on seurattava, koska tolvaptaanihoito voi johtaa vaikeaan elimistön kuivumiseen, mikä on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Jos elimistön kuivuminen on ilmeistä, tolvaptaanihoito on ehkä keskeytettävä tai tolvaptaaniannosta pienennettävä ja nesteen saantia on lisättävä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilailla on sairauksia, jotka heikentävät riittävää nesteen saantia, tai jos potilaalla on suurentunut nestehukan riski, esim. oksentelua tai ripulia.

Virtsan virtauseste

Virtsantulo on varmistettava. Potilailla, joilla on virtsan osittainen virtauseste (esim. eturauhasen liikakasvusta tai virtsaamishäiriöstä kärsivät potilaat), on suurentunut akuutin virtsaummen riski.

Neste- ja elektrolyyttitasapaino

Kaikkien potilaiden neste- ja elektrolyyttitasoa on seurattava. Tolvaptaanin anto saa aikaan runsasta nesteen erittymistä, mikä voi aiheuttaa elimistön kuivumista ja suurentaa seerumin natriumpitoisuutta (ks. kohta 4.8). Hoito on vasta-aiheista hypernatremiapotilaille (ks. kohta 4.3). Siksi ennen tolvaptaanin aloittamista ja sen aloittamisen jälkeen on seurattava seerumin kreatiniinia, elektrolyyttejä ja elektrolyyttiepätasapainon oireita (esim. huimaus, pyörtyminen, sydämentykytys, sekavuus, heikkous, kävelyn epävarmuus, heijasteiden vilkkaus, kouristuskohtaukset, tajuttomuus) elimistön kuivumisen varalta.

Pitkäaikaisen hoidon aikana elektrolyyttejä on seurattava vähintään kolmen kuukauden välein.

Seerumin natriumpitoisuuden poikkeavuudet

Ennen tolvaptaanihoidon aloittamista on korjattava hoitoa edeltävät natriumpitoisuuden poikkeavuudet (hyponatremia tai hypernatremia).

Anafylaksia

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen anafylaksiaa (anafylaktinen sokki ja yleistynyt ihottuma mukaan lukien) on raportoitu hyvin harvoin tolvaptaanin annon jälkeen. Tällainen reaktio esiintyi tolvaptaanin ensimmäisen antokerran jälkeen. Potilasta on seurattava huolellisesti hoidon aikana. Potilailla, joilla on todettu yliherkkyysoireita bentsatsepiineille tai bentsatsepiini johdannaisille (esim. benatsepriili, konivaptaani, fenoldopaamimesylaatti tai mirtatsapiini), voi olla tolvaptaanista aiheutuvan yliherkkyysoireiden riski (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Jos potilas saa anafylaktisen reaktion tai muun vakavan allergisen reaktion, tolvaptaanin anto on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava. Koska yliherkkyys on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), hoitoa ei saa koskaan aloittaa uudelleen anafylaktisen reaktion tai muun vakavan allergisen reaktion jälkeen.

Laktoosi

Jinarc sisältää laktoosia apuaineena. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Diabetes mellitus

Diabetespotilaalla voi olla pseudohyponatremia, jos veren glukoosipitoisuus on suurentunut (esim. yli 300 mg/dl). Tämän tilan mahdollisuus on poissuljettava ennen tolvaptaanihoitoa ja sen aikana.

Tolvaptaani voi aiheuttaa hyperglykemiaa (ks. kohta 4.8). Siksi tolvaptaania saavia diabetespotilaita on hoidettava varoen, erityisesti potilaita, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva tyyppi 2 diabetes.

Virtsahappopitoisuuden suureneminen

Virtsahapon puhdistuman väheneminen munuaisissa on tolvaptaanin tunnettu vaikutus. ADPKD-potilaille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin, että mahdollisesti kliinisesti merkittävää virtsahappopitoisuuden suurenemista (yli 10 mg/dl) ilmeni enemmän tolvaptaania saaneilla potilailla (6,2 %) kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (1,7 %). Haittavaikutuksena esiintyvää kihtiä havaittiin useammin tolvaptaania saaneilla potilailla (28/961, 2,9 %) kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (7/483, 1,4 %). Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin lisäksi lisääntyntä allopurinolin ja muiden kihdin hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden käyttöä. Seerumin virtsahappopitoisuuteen kohdistuvat vaikutukset johtuvat korjautuvista munuaisten hemodynaamisista muutoksista, jotka ovat vastareaktio tolvaptaanin aiheuttamiin virtsan osmolaliteetin muutoksiin. Ne voivat olla kliinisesti merkityksellisiä. Suurentuneet virtsahappopitoisuudet ja/tai kihtitapaukset eivät kuitenkaan olleet vakavia eikä hoitoa tarvinnut keskeyttää niiden takia kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Virtsahappopitoisuudet on tutkittava ennen Jinarc-hoidon aloittamista ja tarpeen ja oireiden mukaan hoidon aikana.

Tolvaptaanin vaikutus glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR)

Korjautuvaa glomerulusten suodatusnopeuden pienenemistä on havaittu ADPKD-tutkimuksissa tolvaptaanihoidon alussa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tolvaptaanin farmakokinetiikkaan

CYP3A:n estäjät

Keskivahvojen CYP3A:n estäjien (esim. amprenaviiri, aprepitantti, atatsanaviiri, siprofloksaani, kritsotinibi, darunaviiri/ritonaviiri, diltiatseemi, erytromysiini, flukonatsoli, fosamprenaviiri, imatinibi, verapamiili) tai vahvojen CYP3A:n estäjien (esim. itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini) samanaikainen käyttö suurentaa tolvaptaanialtistusta.

Tolvaptaanin ja ketokonatsolin samanaikainen anto suurensi tolvaptaanin pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyttä pinta-alaa (AUC) 440 % ja huippupitoisuutta plasmassa (C_{max}) 248 %.

Samanaikainen tolvaptaanin ja flukonatsolin (keskivahva CYP3A:n estäjä) anto suurensi tolvaptaanin AUC-arvoa 200 %:lla ja C_{max} -pitoisuutta 80 %:lla.

Tolvaptaanin ja greippimehun (keskivahva tai vahva CYP3A:n estäjä) samanaikainen anto kaksinkertaisti tolvaptaanin huippupitoisuuden (C_{max}).

Tolvaptaaniannoksen pienentämistä suositellaan potilaille, jotka käyttävät keskivahvoja tai vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.2). Keskivahvoja tai vahvoja CYP3A:n estäjiä käyttäviä potilaita on hoidettava varovaisesti, varsinkin jos estäjiä otetaan useammin kuin kerran vuorokaudessa.

CYP3A:n induktorit

Voimakkaiden CYP3A:n induktorien (esim. rifampisiini) samanaikainen anto pienentää tolvaptaanin altistusta ja tehoa. Tolvaptaanin ja rifampisiinin samanaikainen anto pienentää tolvaptaanin C_{max} - ja AUC-arvoja noin 85 %. Siksi tolvaptaanin antamista samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n induktoreiden (esim. rifampisiini, rifabutiini, rifapentiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja mäkikuisma) kanssa on vältettävä.

Seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto

Tolvaptaanin samanaikaisesta käytöstä hypertonisen natriumkloridiliuoksen, suun kautta annettavien natriumvalmisteiden tai seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa ei ole

kokemusta kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Runsaasti natriumia sisältävät lääkevalmisteet, kuten poremuotoiset kipulääkkeet ja tietyt natriumpitoiset dyspepsialääkkeet, voivat myös suurentaa seerumin natriumpitoisuutta. Tolvaptaanin samanaikainen käyttö seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa hypernatremian riskiä (ks. kohta 4.4), ja siksi sitä ei suositella.

Diureetit

Tolvaptaanin ja diureettien yhteiskäytöstä ADPKD:ssä ei ole laajoja tutkimuksia. Vaikka tolvaptaanin ja loop- ja tiatsididiureettien samanaikaisella käytöllä ei näytä olevan synergistisiä tai additiivisia vaikutuksia, jokainen aineluokka voi mahdollisesti johtaa vaikeaan elimistön kuivumiseen, mikä on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Jos elimistön kuivuminen tai munuaisten vajaatoiminta on ilmeistä, tolvaptaanin hoito on ehkä keskeytettävä tai tolvaptaanin- ja/tai diureettiannosta pienennettävä ja nesteen saantia on lisättävä. Muut mahdolliset munuaisten vajaatoiminnan tai elimistön kuivumisen syyt on arvioitava ja hoidettava.

Tolvaptaanin vaikutus muiden valmisteiden farmakokinetiikkaan

CYP3A:n substraattit

Tolvaptaanin, joka on CYP3A:n substraatti, ei vaikuttanut terveillä koehenkilöillä joidenkin muiden CYP3A:n substraattien (esim. varfariini tai amiodaroni) pitoisuuksiin plasmassa. Tolvaptaanin suurensi lovastatiinin pitoisuuksia plasmassa 1,3–1,5-kertaisiksi. Vaikka tällä suurenemisella ei ole kliinistä merkitystä, se viittaa siihen, että tolvaptaanin voi suurentaa altistusta CYP3A4-substraateille.

Kuljettajaproteiinien substraattit

In vitro -tutkimukset osoittavat, että tolvaptaanin on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja kilpaileva estäjä. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että tolvaptaanin tai sen oksobutyryihappometaboliitti saattaa pystyä estämään OATP1B1-, OATP1B3-, OAT3-, BCRP- ja OCT1-kuljettajaproteiineja. Digoksiinin pitoisuudet vakaassa tilassa ovat suurentuneet (huippupitoisuus plasmassa [C_{max}] 1,3-kertainen ja pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala annosteluvälillä aikana [AUC_t] 1,2-kertainen), kun sitä on annettu samanaikaisesti useiden, kerran vuorokaudessa annettujen 60 mg:n tolvaptaanin annosten kanssa. Digoksiinia tai muita terapeuttiselta leveydeltään kapeita P-glykoproteiinin substraatteja (esim. dabigatranin) saavia potilaita on siksi hoidettava varovaisesti ja tarkkailtava liiallisten vaikutusten havaitsemiseksi, jos he saavat samanaikaisesti tolvaptaanin. Tolvaptaanin vaiheen 3 avaintutkimuksessa yleisesti käytetyt statiinit (esim. rosuvastatiini ja pitavastatiini) ovat OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatteja. Haittavaikutusprofiilissa ei kuitenkaan havaittu eroa, kun tolvaptaanin tutkittiin ADPKD:n hoidossa vaiheen 3 avaintutkimuksessa. Jos OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja (esim. statiinit, kuten rosuvastatiini ja pitavastatiini), OAT3:n substraatteja (esim. metotreksaatti, siprofloksasiini), BCRP:n substraatteja (esim. sulfasalatsiini) tai OCT1:n substraatteja (esim. metformiini) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, potilaita on hoidettava varovaisesti ja arvioitava näiden lääkevalmisteiden liiallisten vaikutusten varalta.

Diureetit tai muut kuin diureettiset verenpainelääkkeet

ADPKD-tutkimuksissa ei mitattu rutiinimaisesti verenpainetta seisten. Siksi ortostaattisen/posturaalisen hypotension riskiä tolvaptaanin farmakodynaamisten yhteisvaikutusten takia ei voida poissulkea.

Vasopressiinin analogien samanaikainen anto

Munuaisten nesteen erittymistä lisäävän vaikutuksen lisäksi tolvaptaanin pystyy salpaamaan verisuonten vasopressiinin V2-reseptoreita, jotka ovat mukana hyytymistekijöiden (esim. von Willebrandin tekijä) vapautumisessa endoteelisoluista. Siksi vasopressiinin analogien, kuten desmopressiinin, verenvuotoa ehkäisevä tai hillitsevä vaikutus voi heikentyä, kun tällaisia analogeja käytetään samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa. Jinarc-valmisteen ja vasopressiinin analogien samanaikaista antoa ei suositella.

Tupakointi ja alkoholi

Tupakointiin tai alkoholinkäyttöön liittyviä tietoja ei ole tarpeeksi ADPKD:n kliinisistä tutkimuksista, jotta voitaisiin arvioida tupakoinnin tai alkoholin mahdollisia yhteisvaikutuksia tolvaptaanin tehoon ja turvallisuuteen ADPKD:n hoidossa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittävästi tietoja tolvaptaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3) Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä riittävää ehkäisyä Jinarc-hoidon aikana. Jinarc-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3.).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tolvaptaani ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet tolvaptaanin erittyvän rintamaitoon.

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Jinarc on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeet ovat osoittaneet vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jinarc-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa huimausta, voimattomuutta tai uupumusta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Farmakodynaamisesti ennustettavat ja yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat jano, runsasvirtaisuus, yövirtaisuus ja tiheävirtaisuus, joita ilmeni vastaavasti noin 55 %:lla, 38 %:lla, 29 %:lla ja 23 %:lla potilaista. Tolvaptaaniin on lisäksi yhdistetty idiosynkraattinen veren alaniini- ja aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ALAT ja ASAT) suureneminen ja harvoissa tapauksissa samanaikaisesti esiintyvä kokonaisbilirubiiniarvon (Bil) suureneminen.

Haittavaikutustaulukko

Tolvaptaanihoitoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuudet on taulukoitu alla. Taulukko perustuu kliinisten tutkimusten aikana ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ilmoitettuihin haittatapahtumiin.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja yleisyyden mukaan: 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 ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydsluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ilmoitettujen haittavaikutusten yleisyyttä ei voida määrittää, koska haittavaikutuksista on ilmoitettu spontaanisti. Siksi näiden haittavaikutusten yleisyydeksi on annettu ”tuntematon”.

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon*
Immuuni-järjestelmä				Anafylaktinen sokki Yleistynyt ihottuma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Polydipsia	Elimistön kuivuminen Hypernatremia Ruokahalun väheneminen Hyperurikemia Hyperglykemia		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky Huimaus			
Sydän		Sydämen tykyttely		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dyspnea		
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli Suun kuivuminen	Vatsakipu Vatsan turvotus Ummetus Dyspepsia Ruokatorven refluksitauti		
Maksa ja sappi		Poikkeava maksan toiminta		Akuutti maksan vajaatoiminta ¹
Iho ja ihonalainen kudος		Ihottuma Kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskouristukset		
Munuaiset ja virtsatiet	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä Tiheävirtsaisuus Runsasvirtsaisuus			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus Jano	Voimattomuus		
Tutkimukset		Alaniiniaminotransferaasipitoisuuden suurentuminen Aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden suurentuminen	Bilirubiinipitoisuuden suurentuminen	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon*
		Painonlasku		

* Ilmoitettu tolvaptaanin markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa tolvaptaanin muiden hyväksytyjen käyttöaiheiden yhteydessä.

¹ Havaittu ADPKD:n hoidossa tolvaptaanin markkinoille tulon jälkeen. Maksansiirto oli tarpeen.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Merkittävän tai parantumattoman maksavaurion riskin pienentämiseksi maksan transaminaasit ja bilirubiini on tutkittava verestä ennen Jinarc-hoidon aloittamista, sitten kuukausittain 18 kuukauden ajan ja sen jälkeen säännöllisesti 3 kuukauden välein (ks. kohta 4.4).

Yleisimmät haittavaikutukset liittyvät nestehukkaan. Siksi on äärimmäisen tärkeää, että potilailla on juomavettä saatavissa ja että he pystyvät juomaan riittävästi nesteitä. Tolvaptaania saavien potilaiden nestetilavuutta on seurattava elimistön kuivumisen estämiseksi (ks. kohta 4.4).

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

Terveet vapaaehtoiset koehenkilöt ovat sietäneet kliinisissä tutkimuksissa hyvin jopa 480 mg:n kerta-annoksia suun kautta (neljä kertaa suositeltua suurinta vuorokausiannosta suurempi) ja jopa 300 mg:n toistuvia kerran vuorokaudessa annettavia annoksia viiden vuorokauden ajan. Tolvaptaanimyrkytykseen ei ole spesifistä vastalääkettä. Akuutin yliannostuksen oireiden voidaan olettaa vastaavan voimakkaita farmakologisia vaikutuksia: seerumin natriumpitoisuuden suureneminen, runsasvirtaisuus, jano ja elimistön kuivuminen / hypovolemia.

Kuolleisuutta ei havaittu rotilla tai koirilla, joille annettiin kerta-annos 2 000 mg/kg suun kautta (suurin toteutettavissa oleva annos). Kerta-annos 2 000 mg/kg suun kautta oli tappava hiirillä; sairastuneiden hiirten toksiset oireet ilmenivät liikkumisen vähenemisenä, hoipertelevana liikkumisena, vapinana ja hypotermiana.

Peruselintoimintojen, elektrolyyttipitoisuuksien, EKG:n ja nestetasapainon seuranta suositellaan, jos potilaalla epäillään tolvaptaanin yliannostusta. Asianmukaista neste- ja/tai elektrolyyttikorvaushoitoa on jatkettava, kunnes nesteen erityys vähenee. Dialyysi ei ehkä poista tehokkaasti tolvaptaania, sillä tämä sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (> 98 %).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diureetit, vasopressiiniantagonistit, ATC-koodi: C03XA0.

Vaikutusmekanismi

Tolvaptaani on vasopressiinin antagonisti, joka estää spesifisesti arginiinivasopressiinin sitoutumista nefronin distaaliosien V2-reseptoreissa. Tolvaptaanin affiniteetti ihmisen V2-reseptoriin on 1,8 kertaa suurempi kuin luonnollisen arginiinivasopressiinin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tolvaptaanin farmakodynaamisia vaikutuksia on tutkittu terveillä koehenkilöillä ja ADPKD-potilailla kroonisen munuaistaudin vaiheissa 1–4. Vapaan veden puhdistumaan ja virtsamäärään kohdistuvat vaikutukset olivat ilmeisiä kaikissa kroonisen munuaistaudin vaiheissa. Myöhemmissä vaiheissa havaittiin vähemmän absoluuttisia vaikutuksia, yhdenmukaisesti täysin toimivien nefronien vähenemisen kanssa. Kaikissa kroonisen munuaistaudin vaiheissa havaittiin myös munuaisten keskimääräisen kokonaistilavuuden äkillistä pienenemistä 3 hoitoviikon jälkeen. Tämä vaihteli –4,6 %:sta (kroonisen munuaistaudin vaihe 1) –1,9 %:iin (kroonisen munuaistaudin vaihe 4).

Kliininen teho ja turvallisuus

ADPKD:n hoitoon tarkoitettujen tolvaptaanitablettien kliinisen kehitysohjelman ensisijaisena huomion kohteena on yksi vaiheen 3 monikansallinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu avaintutkimus, jossa suun kautta annetun ja kahteen annokseen jaetun tolvaptaanin (titrattuna 60–120 mg/vrk) pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa verrattiin lumevalmisteseen 1 445 ADPKD:ta sairastavan aikuispotilaan hoidossa. Kaiken kaikkiaan 14 kliinistä tutkimusta koskien tolvaptaania ADPKD:n hoidossa on tehty ympäri maailman: kahdeksan tutkimusta Yhdysvalloissa, yksi Alankomaissa, kolme Japanissa, yksi Koreassa ja yksi monikansallinen vaiheen 3 avaintutkimus.

Vaiheen 3 avaintutkimukseen (TEMPO 3:4, 156-04-251) osallistui tutkittavia 129 tutkimuskeskuksesta Pohjois- ja Etelä-Amerikasta, Japanista, Euroopasta ja muista maista. Tämän tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida tolvaptaanin pitkäaikaista tehoa ADPKD:n hoidossa vertaamalla tolvaptaanihoitoa saaneiden potilaiden munuaisten kokonaistilavuuden muutosta (%) lumehoitoa saaneiden vastaavaan muutokseen. Tässä tutkimuksessa yhteensä 1 445 aikuispotilasta (18–50-vuotiasta), joilla oli näyttöä nopeasti etenevästä, varhaisvaiheen ADPKD:stä (täyttivät modifioidut Ravinen kriteerit, munuaisten kokonaistilavuus ≥ 750 ml, laskennallinen kreatiniinipuhdistuma ≥ 60 ml/min), satunnaistettiin 2:1 saamaan joko tolvaptaani- tai lumehoitoa. Potilaita hoidettiin enintään kolmen vuoden ajan. Tolvaptaaniryhmä (n = 961) ja lumevalmisteryhmä (n = 484) olivat samankaltaisia sukupuolten suhteen, ja ryhmien keski-ikä oli 39 vuotta. Sisäänottokriteereiden mukaan valittiin potilaita, joilla oli lähtötilanteessa näyttöä varhaisvaiheen etenevästä taudista. Lähtötilanteessa potilaiden keskimääräinen laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli 82 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) ja keskimääräinen munuaisten kokonaistilavuus 1 692 ml (pituuteen suhteutettuna 972 ml/m). 79 %:lla potilaista oli korkea verenpaine. Noin 35 %:lla potilaista oli vaiheen 1 krooninen munuaistauti, 48 %:lla vaiheen 2 krooninen munuaistauti ja 17 %:lla vaiheen 3 krooninen munuaistauti (eGFR_{CKD-EPI}). Vaikka näistä kriteereistä oli hyötyä tutkimuspopulaation rikastuttamiselle potilailla, joilla oli nopeasti etenevä tauti, osituskriteereihin (ikä, munuaisten kokonaistilavuus, GFR, albuminuria, korkea verenpaine) perustuvat alaryhmäanalyysit osoittivat, että tällaisten riskitekijöiden esiintyminen nuoremmalla iällä ennusti nopeammin etenevää tautia.

Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset, munuaisten kokonaistilavuuden muutosnopeus tolvaptaania saaneilla potilailla (normalisoitu prosenteiksi) verrattuna vastaavaan muutosnopeuteen lumehoitopotilailla, olivat tilastollisesti erittäin merkitseviä. Munuaisten kokonaistilavuuden suurenemisnopeus kolmen vuoden aikana oli merkittävästi pienempi tolvaptaanihoitoa saaneilla potilailla kuin lumehoitoa saaneilla potilailla: vastaavasti 2,80 % vuodessa vs. 5,51 % vuodessa (geometrinen keskiarvo 0,974; 95 %:n luottamusväli 0,969–0,980; p < 0,0001).

Ennalta määritetyt toissijaiset päätetapahtumat tutkittiin sekventiaalisesti. Tärkein toissijainen yhdistetty päätetapahtuma (ADPKD:n eteneminen) oli seuraaviin kliinisiin taudin etenemistä osoittaviin tapahtumiin kulunut aika:

- 1) munuaistoiminnan heikkeneminen (määritelmänä jatkuva [toistui vähintään 2 viikon aikana] 25 %:n pieneneminen seerumin kreatiniinipitoisuuden käänteisluvussa hoidon aikana [titrausvaiheen lopusta viimeiseen hoitokäyntiin])

- 2) kliinisesti merkittävä munuaiskipu (määritelmänä sairausloman, erittäin voimakkaiden huumaavien tai antinosiseptiivisten kipulääkkeiden, radiologisten tai kirurgisten interventioiden tarve)
- 3) korkean verenpaineen paheneminen
- 4) albuminurian paheneminen.

ADPKD:hen liittyvien tapahtumien suhteellinen osuus pieniäni 13,5 % tolvaptaanihoitoa saaneilla potilailla (riskisuhde 0,87; 95 %:n luottamusväli 0,78–0,97; $p = 0,0095$).

Tärkeimmän toissijaisen yhdistetyn päätetapahtuman tulos johtuu ensisijaisesti vaikutuksista munuaistoiminnan heikkenemiseen ja kliinisesti merkittävään munuaiskipuun. Munuaistoiminnan tapahtumat olivat 61,4 % epätodennäköisempiä tolvaptaania kuin lumevalmistetta saaneilla (riskisuhde 0,39; 95 %:n luottamusväli 0,26–0,57; nimellinen $p < 0,0001$), samoin kuin munuaiskiputapahtumat olivat 35,8 % epätodennäköisempiä tolvaptaania saaneilla (riskisuhde 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,47–0,89; nimellinen $p = 0,007$). Tolvaptaanilla ei kuitenkaan ollut vaikutusta korkean verenpaineen tai albuminurian etenemiseen.

TEMPO 4:4 on avoin jatkotutkimus, jossa oli mukana 871 TEMPO 3:4 -tutkimuksen päättäneitä tutkittavaa 106 tutkimuskeskuksesta 13 maassa. Tutkimuksessa arvioitiin tolvaptaanin vaikutusta turvallisuuteen, munuaisten kokonaistilavuuteen ja eGFR-arvoihin tutkittavilla, jotka saivat 5 vuotta aktiivista hoitoa (aikaisin hoidetut) verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin lumevalmisteella 3 vuotta ja jotka siirtyivät sen jälkeen aktiiviseen hoitoon 2 vuodeksi (viiveellä hoidetut).

Munuaisten kokonaistilavuuden ensisijaisessa päätetapahtumassa ei havaittu eroa muutoksessa (–1,7 %) aikaisin hoidettujen ja viiveellä hoidettujen tutkittavien välillä 5 vuoden tutkimusaikana käytettäessä ennen tutkimusta asetettua tilastollisen merkitsevyyden raja-arvoa ($p = 0,3580$). Molemmissa ryhmissä TKV:n kasvusuuntaus hidastui lumelääkkeeseen verrattuna ensimmäisten kolmen vuoden aikana, viitaten siihen, että sekä aikaisin että viiveellä tolvaptaanihoitoa saaneet tutkittavat hyötyivät samassa määrin.

Toissijaisessa päätetapahtumassa mitattiin sitä, kuinka hyvin avaintutkimuksen TEMPO 3:4 lopussa eGFR-arvoilla mitatut, munuaisten toiminnassa havaitut positiiviset vaikutukset (3,01–3,34 ml/min/1,73 m² seurantakäynneillä 1 ja 2) voitaisiin säilyttää aktiivisessa hoidossa avoimen tutkimuksen aikana. Ero säilyi ennalta valitussa MMRM-meta-analyysissä (3,15 ml/min/1,73 m²; 95 %:n luottamusväli: 1,462–4,836; $p = 0,0003$) ja herkkyysanalyysissä, joissa lähtötason eGFR-arvot käytettiin uudelleen (2,64 ml/min/1,73 m²; 95 %:n luottamusväli: 0,672–4,603; $p = 0,0086$). Näiden tietojen perusteella Jinarc voi hidastaa munuaisten toiminnan heikentymistä. Ne viittaavat siihen, että nämä vaikutukset kestävät koko hoidon ajan.

Sellaisia pidemmän aikavälin tietoja ei ole tällä hetkellä saatavana, jotka osoittaisivat, jatkaako Jinarcin pitkäaikaishoito munuaisten toiminnan heikkenemisen hidastamista ja vaikuttaako se ADPKD:n hoitotuloksiin, kuten viivästyksen loppuvaiheen maksasairauden alkamisessa.

PKD1- ja PKD2-geenien genotyyppien määrittäminen on suoritettu suurimmalle osalle avoimeen jatkotutkimukseen (TEMPO 4:4) osallistuneista, mutta tulokset eivät vielä ole tiedossa.

Kaksi lisävuotta kestänyt tolvaptaanihoito, eli yhteensä 5 vuotta kestänyt tovalpaanihoito, ei paljastanut uusia turvallisuuteen liittyviä signaaleja.

Vaiheen 3 kansainvälisessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa ja satunnaistettua lopetusta käyttävässä monikeskustutkimuksessa 156-13-210 verrattiin tolvaptaanin (45–120 mg/vrk) tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen potilailla, jotka sietivät tolvaptaania viiden viikon titraus- ja alkuseurantajakson aikana, jolloin tolvaptaani oli käytössä. Tutkimuksessa käytettiin satunnaistetun lopetuksen tutkimusasetelmaa tutkimuspopulaation rikastamiseksi potilailla, jotka pystyivät sietämään tolvaptaania viiden viikon pituisen yksöissokkoutetun satunnaistamista edeltävän jakson aikana, joka koostui kahden viikon pituisesta titrausjaksosta ja kolmen viikon pituisesta alkuseurantajaksosta.

Tutkimusasetelmaa käytettiin ennenaikaisen keskeyttämisen ja puuttuvien päätetapahtumatietojen vaikutuksen minimoimiseksi.

Yhteensä 1 370 kroonista munuaistautia sairastavaa potilasta (18–65-vuotiaista) satunnaistettiin saamaan joko tolvaptaania ($n = 683$) tai lumelääkettä ($n = 687$), ja heitä hoidettiin 12 kuukauden ajan. Potilaiden laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR-arvo) oli 25–65 ml/min/1,73 m², mikäli potilaan ikä oli alle 56 vuotta, tai 25–44 ml/min/1,73 m² ja lisäksi eGFR-arvon heikentyminen yli 2,0 ml/min/1,73 m²/vuosi, mikäli potilaan ikä oli 56–65 vuotta.

Niiden satunnaistettujen tutkittavien osalta, joiden eGFR-arvo oli 41 ml/min/1,73 m² (CKD-Epidemiology -kaava) ja historiallinen TKV-arvo, joka oli saatavilla 318 tutkittavalla (23 %:lla), oli keskimäärin 2026 ml. Noin 5 %:lla tutkittavista eGFR-arvo oli 60 ml/min/1,73 m² tai enemmän (CKD:n vaihe 2), 75 %:lla alle 60 ja enemmän kuin 30 ml/min/1,73 m² (CKD:n vaihe 3) ja 20 %:lla alle 30 mutta enemmän kuin 15 ml/min/1,73 m² (CKD:n vaihe 4). CKD:n vaihe 3 voidaan edelleen jakaa vaiheeseen 3a 30 %, (eGFR-arvo 45 ml/min/1,73 m² – alle 60 ml/min/1,73 m²) ja vaiheeseen 3b 45 %, (eGFR-arvo 30–45 ml/min/1,73 m²).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli laskennallisen glomerulusten suodatusnopeuden (eGFR-arvon) muutos hoitoa edeltävästä lähtötilanteen tasosta hoidon jälkeiseen arviointiin. Tolvaptaanilla hoidetuilla potilailla eGFR-arvo pieneni merkitsevästi vähemmän kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla ($p < 0,0001$). Tässä tutkimuksessa yhden vuoden aikana havaittu hoitoero eGFR-arvon muutoksessa oli 1,27 ml/min/1,73 m². Se vastaa 35 %:n vähentymistä eGFR-arvon pienimpien neliösummien keskiarvon muutoksessa, joka oli -2,34 ml/min/1,73 m² tolvaptaaniryhmässä ja -3,61 ml/min/1,73 m² lumelääkeryhmässä. Keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli tolvaptaanihoidon tehon vertailu lumelääkkeeseen verrattuna vuositaso eGFR-käyrän laskun voimakkuuden osalta kaikissa tutkimuksen aikana mitatuissa ajankohdissa. Myös nämä tiedot osoittivat tolvaptaanista saatavan merkitsevän hyödyn lumelääkkeeseen verrattuna ($p < 0,0001$).

Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien kroonisen munuaistaudin vaiheen mukaisessa alaryhmäanalyysissä hoitovaikutukset lumelääkkeeseen verrattuna olivat samankaltaisia ja yhdenmukaisia lähtötilanteessa vaiheissa 2, 3a, 3b ja 4 olleilla tutkittavilla.

Ennalta määritetty alaryhmäanalyysi viittasi siihen, että tolvaptaanin vaikutus oli vähäisempää yli 55-vuotiailla potilailla. Kyseessä on pieni alaryhmä, jolla eGFR-arvon heikentyminen on huomattavasti hitaampaa.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tolvaptaanin käytöstä yhden tai useamman pediatrien potilasryhmän hoidossa munuaisten monirakkulataudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen tolvaptaani imeytyy nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua annosta. Tolvaptaanin absoluuttinen hyötyosuus on noin 56 %. Runsasrasvaisen aterian nauttiminen samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa suurensi tolvaptaanin huippupitoisuuksia jopa 2-kertaisesti, mutta AUC pysyi muuttumattomana. Vaikka tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä, enimmäisaltistuksen suurenemisen tarpeetonta riskiä on syytä pienentää ottamalla aamuannos paaston jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Suun kautta annettujen ≥ 300 mg:n kerta-annosten jälkeen huippupitoisuus plasmassa näyttää tasaantuvan, mahdollisesti imeytymisen saturaation vuoksi. Tolvaptaanin sitoutuu palautuvasti (98 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Tolvaptaanin metaboloituu tehokkaasti maksassa, melkein yksinomaan CYP3A:n välityksellä. Tolvaptaanin on heikko CYP3A4:n substratti, eikä sillä näytä olevan estävää vaikutusta. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että tolvaptaanin ei estä CYP3A:n toimintaa. Plasmasta, virtsasta ja ulosteesta on löydetty 14 metaboliittia; kaikki yhtä lukuun ottamatta metaboloituvat myös CYP3A:n välityksellä. Vain oksobutyryihappometaboliittia on yli 10 % plasman kokonaisradioaktiivisuudesta; kaikkia muita on vähemmän kuin tolvaptaanin. Tolvaptaanin metaboliiteilla on vain vähän tai ei lainkaan osuutta tolvaptaanin farmakologiseen vaikutukseen; kaikilla metaboliiteilla on tolvaptaanin verrattuna joko heikko tai ei lainkaan antagonistivaikutusta V2-reseptoreihin. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on noin 8 tuntia ja tolvaptaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Alle 1 % muuttumattomasta vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Radioaktiivisella merkkiaineella merkityillä tolvaptaanilla tehdyt kokeet osoittivat, että 40 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 59 % ulosteissa, joissa muuttumattoman tolvaptaanin osuus oli 32 % radioaktiivisuudesta. Tolvaptaanin on vain pieni määrä plasmassa (3 %).

Lineaarisuus

Suun kautta annettujen kerta-annosten jälkeen C_{max} -arvot suurenevät vähemmän kuin suhteessa annokseen annoksilla 30–240 mg ja tasaantuivat sitten annoksilla 240–480 mg. AUC-arvo suureni lineaarisesti. Usean 300 mg:n annoksen (suun kautta kerran vuorokaudessa) jälkeen tolvaptaanialtistus suureni vain 6,4-kertaiseksi 30 mg:n annokseen verrattuna. Kun tolvaptaanin annettiin ADPKD-potilaille 30, 60 ja 120 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna, tolvaptaanialtistus (AUC) suureni lineaarisesti.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Ikä

Ikä ei vaikuta merkittävästi tolvaptaanin puhdistumaan.

Maksan vajaatoiminta

Lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokat A ja B) vaikutusta tolvaptaanin farmakokinetiikkaan tutkittiin 87 potilaalla, joilla oli eri syistä johtuvia maksasairauksia. Tolvaptaanin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia annoksilla 5–60 mg. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoja.

Maksan turvotuksesta kärsivillä potilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tolvaptaanin AUC-arvot olivat vaikeaa (Child–Pugh-luokka C) tai lievää tai keskivaikeaa (Child–Pugh-luokat A ja B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vastaavasti 3,1 ja 2,3 kertaa suuremmat kuin terveillä koehenkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta

ADPKD-potilaille tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tolvaptaanipitoisuudet olivat suurempia terveisiin koehenkilöihin verrattuna, kun munuaistoiminta heikkeni alle eGFR-arvon

60 ml/min/1,73 m². eGFR_{CKD-EPI}-arvon pienenemiseen 72,2:sta 9,79:ään (ml/min/1,73 m²) yhdistettiin 32 %:n alenema elimistön kokonaispuhdistumassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kaniineilla havaittiin teratogeenisiä vaikutuksia, kun niille annettiin 1 000 mg/kg/vrk (7,5 kertaa altistus, jonka aiheuttaa AUC-arvoon perustuva 120 mg:n vuorokausiannos ihmiselle). Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu kaniineilla annoksella 300 mg/kg/vrk (noin 1,25–2,65 kertaa altistus, jonka aiheuttaa AUC-arvoon perustuva 120 mg:n vuorokausiannos ihmiselle). Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa todettiin viivästynyttä luutumista ja poikasten pienentyntä ruumiinpainoa suurilla 1 000 mg/kg vuorokausiannoksilla.

Kahdessa rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa havaittiin parentaalisukupolveen kohdistuvia vaikutuksia (vähentynyt ravinnonkäyttö ja painonkehitys, syljeneritys), mutta tolvaaptani ei vaikuttanut koiraiden lisääntymiskykyyn eikä sillä ollut vaikutuksia sikiöihin. Naaraiden kiimakiertojen havaittiin olevan poikkeavia kummassakin tutkimuksessa.

Naaraiden lisääntymiseen kohdistuvien vaikutusten haitaton annos (NOAEL-taso) (100 mg/kg/vrk) oli noin 8 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos 120 mg/vrk (mg/m² perusteella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Hydroksipropyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Indigokarmiini alumiinilakka

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jinarc 15 mg tabletit

7 tai 28 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa

Jinarc 30 mg tabletit

7 tai 28 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa

Jinarc 15 mg tabletit + Jinarc 45 mg tabletit

14 tablettia yhdessä PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa on 7 × 15 mg ja 7 × 45 mg tablettia
28 tablettia kahdessa PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa on 7 × 15 mg ja 7 × 45 mg tablettia
56 tablettia neljässä PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa on 7 × 15 mg ja 7 × 45 mg tablettia

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 60 mg tabletit

14 tablettia yhdessä PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa on 7 × 30 mg ja 7 × 60 mg tablettia
28 tablettia kahdessa PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa on 7 × 30 mg ja 7 × 60 mg tablettia
56 tablettia neljässä PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa on 7 × 30 mg ja 7 × 60 mg tablettia

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 90 mg tabletit

14 tablettia yhdessä PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa on 7 × 30 mg ja 7 × 90 mg tablettia
28 tablettia kahdessa PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa on 7 × 30 mg ja 7 × 90 mg tablettia
56 tablettia neljässä PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa, jossa on 7 × 30 mg ja 7 × 90 mg tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road
Wexham - SL3 6PJ
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Jinarc 15 mg tabletit
EU/1/15/1000/001-002

Jinarc 30 mg tabletit
EU/1/15/1000/003-004

Jinarc 15 mg tabletit + Jinarc 45 mg tabletit
EU/1/15/1000/005-007

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 60 mg tabletit
EU/1/15/1000/008-010

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 90 mg tabletit
EU/1/15/1000/011-013

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. toukokuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AndersonBrecon (UK) Limited
Units 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - HR3 5PG
Iso-Britannia

Almac Pharma Services Ltd.
Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon - BT63 5QD
Iso-Britannia

Almac Pharma Service (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate, Dundalk,
Co. Louth - A91 P9KD
Irlanti

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co.
Meath, K32 YD60
Irlanti

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoimisessa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Jinarcin myynnin aloittamista kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta sekä viestintäkanavasta ja jakelutavoista kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat/hoitajat, joiden odotetaan määräävän tai käyttävän JINARC-valmistetta, saavat käyttöönsä seuraavan koulutuspaketin:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

Koulutusmateriaalin tarkoituksena on varmistaa, että käyttäjät ovat tietoisia mahdollisesta maksatoksisuusriskistä, ja neuvoa, miten tätä riskiä voidaan hallita. Samoin siinä kerrotaan raskauden ehkäisyn tärkeydestä ennen Jinarc-hoidon aloittamista ja sen aikana.

Lääkärin koulutusmateriaalin tulee sisältää:

- valmisteyhteenvedon
- terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalin.

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalin on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:

- Jinarcin käyttöön liittyvä maksatoksisuuden riski
- raskauden ehkäisyn tärkeys ennen Jinarc-hoitoa ja sen aikana.

Potilaan tietopakettin tulee sisältää:

- pakkausselosteen
- potilaan/hoitajan koulutusmateriaalin
- potilaskortin.

Potilaan/hoitajan koulutusmateriaalin on sisällettävä seuraavat keskeiset viestit:

- Jinarcin käyttöön liittyvä maksatoksisuuden riski
- raskauden ehkäisyn tärkeys ennen Jinarc-hoitoa ja sen aikana.

Potilaskortin on sisällettävä seuraavat keskeiset viestit:

- maksatoksisuuden ja vaikean elimistön kuivumisen merkit ja oireet
- toimintaohjeet tällaisten oireiden ilmetessä.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS) Jinarcin käyttöön liittyvien</p> <ul style="list-style-type: none"> • maksatoksisuuden • tyvisolusyövän • Glaukooman <p>riskien tutkimiseksi.</p> <p>Tutkimuksen on lisäksi annettava tietoja</p> <ul style="list-style-type: none"> • raskauden lopputuloksista Jinarc-hoitoa saaneilla potilailla 	

Kuvaus	Määräaika
<ul style="list-style-type: none"> • valmisteen käyttömallista, erityisesti muussa kuin käyttöaiheen mukaisessa käytössä ja yli 50-vuotiailla potilailla • Jinarcin pitkäaikaiseen käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista. 	
Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava viimeistään:	4. neljännes 2022

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 15 mg tabletit

tolvaptani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 tablettia

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road
Wexham - SL3 6PJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1000/001 7 tablettia
EU/1/15/1000/002 28 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jinarc 15 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

Jinarc 15 mg tabletit

tolvaptaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit

tolvaptani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 tablettia

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road
Wexham - SL3 6PJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1000/003 7 tablettia
EU/1/15/1000/004 28 tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jinarc 30 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

Jinarc 30 mg tabletit

tolvaptaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 15 mg tabletit
Jinarc 45 mg tabletit

tolvaptani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 15 mg:n tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania. Yksi 45 mg:n tabletti sisältää 45 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 × 15 mg tablettia ja 7 × 45 mg tablettia
14 × 15 mg tablettia ja 14 × 45 mg tablettia
28 × 15 mg tablettia ja 28 × 45 mg tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road
Wexham - SL3 6PJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1000/005 14 tablettia (7 × 15 mg + 7 × 45 mg)
EU/1/15/1000/006 28 tablettia (14 × 15 mg + 14 × 45 mg)
EU/1/15/1000/007 56 tablettia (28 × 15 mg + 28 × 45 mg)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

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

Jinarc 15 mg tabletit

Jinarc 45 mg tabletit

tolvaptani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

*
C

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

Tiedot pistekirjoituksella:

Jinarc 15 mg

Jinarc 45 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit
Jinarc 60 mg tabletit

tolvaptani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania. Yksi 60 mg:n tabletti sisältää 60 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 × 30 mg tablettia ja 7 × 60 mg tablettia
14 × 30 mg tablettia ja 14 × 60 mg tablettia
28 × 30 mg tablettia ja 28 × 60 mg tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road
Wexham - SL3 6PJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1000/008 14 tablettia (7 × 30 mg + 7 × 60 mg)
EU/1/15/1000/009 28 tablettia (14 × 30 mg + 14 × 60 mg)
EU/1/15/1000/010 56 tablettia (28 × 30 mg + 28 × 60 mg)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 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

Jinarc 30 mg tabletit

Jinarc 60 mg tabletit

tolvaptaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

*
C

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

Tiedot pistekirjoituksella:

Jinarc 30 mg

Jinarc 60 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit
Jinarc 90 mg tabletit

tolvaptani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 30 mg:n tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania. Yksi 90 mg:n tabletti sisältää 90 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 × 30 mg tablettia ja 7 × 90 mg tablettia
14 × 30 mg tablettia ja 14 × 90 mg tablettia
28 × 30 mg tablettia ja 28 × 90 mg tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road
Wexham - SL3 6PJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1000/011 14 tablettia (7 × 30 mg + 7 × 90 mg)
EU/1/15/1000/012 28 tablettia (14 × 30 mg + 14 × 90 mg)
EU/1/15/1000/013 56 tablettia (28 × 30 mg + 28 × 90 mg)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLEA

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

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

Jinarc 30 mg tabletit

Jinarc 90 mg tabletit

tolvaptaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

*
C

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

Tiedot pistekirjoituksella:

Jinarc 30 mg

Jinarc 90 mg

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Jinarc 15 mg tabletit

Jinarc 30 mg tabletit

Jinarc 45 mg tabletit

Jinarc 60 mg tabletit

Jinarc 90 mg tabletit

tolvaptani

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Jinarc on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jinarcia
3. Miten Jinarcia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jinarcin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Jinarc on ja mihin sitä käytetään

Jinarc on lääke, jota käytetään vallitsevasti periytyvän autosomaalisen munuaisten monirakkulataudin (ADPKD) hoitoon. Taudin takia munuasiin kasvaa nestettä sisältäviä rakkuloita, jotka aiheuttavat painetta ympäröiviin kudoksiin ja heikentävät munuaisten toimintaa, mikä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Jinarcia käytetään ADPKD:n hoitoon aikuisille, joilla on vaiheen 1–4 krooninen munuaistauti ja näyttöä nopeasti etenevästä taudista.

Jinarc sisältää vaikuttavana aineena tolvaptaania, joka estää vasopressiinin vaikutusta. Tämä on hormoni, joka on mukana rakkuloiden muodostumisessa ADPKD-potilaan munuasiin. Estämällä vasopressiinin vaikutusta Jinarc hidastaa munuaisrakkuloiden muodostumista ADPKD-potilailla, vähentää taudin oireita ja lisää virtsaneritystä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jinarcia

Älä ota Jinarcia

- jos olet allerginen tolvaptaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai jos olet allerginen bentsatsepiinille tai bentsatsepiini johdannaisille (esim. benatsepiinille, konivaptaanille, fenoldopaamimesyylaatile tai mirtatsapiinille)

- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on suurentuneet veren maksaentsyymiarvot, mikä ei salli tolvaptaanihoitoa
- jos munuaisesi eivät toimi (sinulla ei erity virtsaa)
- jos sinulla on jokin sairaus, johon liittyy hyvin pieni veritilavuus (esim. vaikea elimistön kuivuminen tai verenvuoto)
- jos sinulla on jokin sairaus, joka suurentaa veren natriumpitoisuutta
- jos et havaitse janon tunnetta
- jos olet raskaana (ks. ”Raskaus ja imetys”)
- jos imetät (ks. ”Raskaus ja imetys”).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Jinarcia:

- jos sinulla on maksasairaus
- jos et pysty juomaan riittävästi vettä (ks. alla ”Riittävä veden juominen”) tai jos sinulla on nesterajoitus
- jos sinulla on virtsaamisvaikeuksia tai suurentunut eturauhanen
- jos veresi natriumpitoisuus on liian suuri tai liian pieni
- jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion bentsatsepiinille, tolvaptaanille tai muille bentsatsepiini johdannaisille (esim. benatsepiinille, konivaptaanille, fenoldopaamimesyylaatille tai mirtatsapiinille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on diabetes
- jos sinulle on kerrottu, että veresi virtsahappopitoisuus on suuri (mikä on voinut aiheuttaa kihtikohtauksia).

Jinarc voi heikentää maksan toimintaa. Ilmoita siksi lääkärille välittömästi, jos havaitset mahdollisen maksahäiriön oireita. Tällaisia voivat olla:

- pahoinvointi
- oksentelu
- kuume
- väsymys
- ruokahaluttomuus
- vatskipu
- virtsan tummuus
- ihon tai silmien keltaisuus
- ihon kutina
- flunssan kaltaiset oireet (nivel- ja lihaskipu yhdessä kuumeen kanssa).

Jinarc-hoidon aikana lääkäri järjestää kuukausittaiset verikokeet maksatoiminnan muutosten tarkistamiseksi.

Riittävä veden juominen

Jinarc aiheuttaa nestehukkaa, sillä se lisää virtsaneritystä. Nestehukka voi aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten suun kuivumista ja janoa, tai jopa vakavampia haittavaikutuksia, kuten munuaisongelmia (ks. kohta 4). Siksi on tärkeää, että sinulla on vettä saatavilla ja että pystyt juomaan riittäviä määriä vettä, kun sinua janottaa. Juo 1 tai 2 lasia vettä ennen nukkumaanmenoa, vaikka sinua ei janottaisi, ja juo aina vettä sen jälkeen, kun olet käynyt yöllä virtsalla. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos sinulla on sairaus, joka vähentää riittävästi neste saantia, tai jos sinulla on suurentunut nestehukan riski, esim. oksentelua tai ripulia. Lisääntyneen virtsanerityksen takia on myös tärkeää, että sinulla on aina pääsy WC:hen.

Lapset ja nuoret

Jinarcia ei ole tutkittu lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoidossa, ja siksi sen käyttöä ei suositella näille ikäryhmille.

Muut lääkevalmisteet ja Jinarc

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Erityisesti kerro lääkärille, jos otat:

- ketokonatsolia sisältäviä sieni-infektiolääkkeitä, makrolidiantibiootteja, kuten klaritromysiiniä, tai diltiatseemia verenpainetaudin ja rintakivun hoitoon. Nämä voivat voimistaa Jinarcin vaikutuksia.
- lääkkeitä, jotka suurentavat veresi natriumpitoisuutta tai jotka sisältävät runsaasti suolaa, kuten veteen liukenevat tabletit ja ruoansulatuslääkkeet. Nämä voivat voimistaa Jinarcin vaikutuksia.
- digoksiinia (lääke sydämen rytmihäiriöiden ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon), dabigatraania (verenohennuslääke), rosuvastatiinia tai pitavastatiinia (veren kolesterolin alentamiseen), metotreksaattia (syövän tai nivel tulehduksen hoitoon), siprofloksasiinia (antibiotti), sulfasalatsiinia (lääke tulehduksellisen suolistosairauden tai nivelreuman hoitoon) tai metformiinia (diabeteslääke). Jinarc voi voimistaa näiden lääkkeiden vaikutusta.
- fenytoiinia tai karbamatsepiinia (epilepsialääkkeitä), rifampisiinia (tuberkuloosilääke) tai mäkikuismaa (perinteinen rohdos lievän alakuloisuuden ja ahdistuneisuuden lievittämiseen). Kaikkien näiden lääkkeiden käyttöä Jinarcin kanssa on vältettävä, sillä ne voivat heikentää Jinarcin vaikutuksia.
- nesteenoistolääkkeitä (virtsanerityksen lisäämiseen). Ne voivat Jinarcin kanssa otettuina suurentaa nestehukasta johtuvien haittavaikutusten riskiä.
- verenpainetaudin hoitoon tarkoitettuja nesteenoistolääkkeitä tai muita lääkkeitä. Ne voivat Jinarcin kanssa otettuina suurentaa alhaisen verenpaineen riskiä, kun nousevat seisomaan istuma- tai makuuasennosta.
- desmopressiinia (veren hyytymistekijöiden lisäämiseen tai virtsanerityksen tai yökastelun hillitsemiseen). Jinarc voi heikentää desmopressiinin vaikutusta.

Näiden lääkkeiden ja Jinarcin samanaikainen käyttö saattaa kuitenkin olla mahdollista. Lääkäri päättää, millainen hoito sopii sinulle.

Jinarc ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua Jinarcin kanssa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai imetät.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisyä tämän lääkkeen käytön aikana.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut henkilöt voivat tuntea huimausta, heikotusta tai väsymystä saatuaan Jinarcia. Jos tämä tapahtuu sinulle, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Jinarc sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Jinarcia otetaan

Vain ADPKD:n hoitoon erikoistuneet lääkärit voivat määrätä Jinarcia. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Annos

Jinarcin vuorokautinen määrä jaetaan kahteen annokseen: toinen on suurempi kuin toinen. Suurempi annos otetaan aamuisin herätessä vähintään 30 minuuttia ennen aamupalaa. Pienempi annos otetaan 8 tuntia myöhemmin.

Annosyhdistelmät ovat seuraavat:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Hoito aloitetaan yleensä annoksella, joka on 45 mg aamulla ja 15 mg 8 tuntia myöhemmin. Lääkäri voi suurentaa annosta asteittain enimmäisannokseen, joka on 90 mg herätessä ja 30 mg 8 tunnin kuluttua. Sinulle sopivimman annoksen löytämiseksi lääkäri tarkistaa säännöllisesti, kuinka hyvin siedät määrättyä annosta. Sinun tulee aina ottaa suurin sietämäsi lääkärin määräämä annosyhdistelmä.

Jos otat muita lääkkeitä, jotka voivat voimistaa Jinarcin vaikutuksia, saatat saada pienempiä annoksia. Tällöin lääkäri voi määrätä Jinarc-tabletteja, jotka sisältävät 30 mg tai 15 mg tolvaptania ja jotka otetaan kerran vuorokaudessa aamuisin.

Antotapa

Niele tabletit pureskelematta veden kanssa.

Aamuannos otetaan vähintään 30 minuuttia ennen aamupalaa. Päivän toinen annos voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jos otat enemmän Jinarcia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin mitä lääkäri on määrännyt, **juo runsaasti vettä ja ota välittömästi yhteys lääkäriin tai paikalliseen sairaalaan**. Muista ottaa lääkepakkaus mukaan, jotta on selvää, mitä olet ottanut. Jos otat suuremman annoksen hyvin myöhään päivällä, saatat joutua käymään useammin WC:ssä yön aikana.

Jos unohdat ottaa Jinarcia

Jos unohdat ottaa lääkkeesi, ota annos niin pian kuin muistat samana päivänä. Jos et ota tabletteja yhtenä päivänä, ota tavallinen annos seuraavana päivänä. **ÄLÄ OTA** kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annokset.

Jos lopetat Jinarcin oton

Jos lopetat Jinarcin oton, munuaisrakkulat voivat kasvaa yhtä nopeasti kuin ennen Jinarc-hoidon aloittamista. Siksi lopeta Jinarcin otto vain, jos havaitset välitöntä lääkärin hoitoa vaativia haittavaikutuksia (ks. kohta 4) tai jos lääkäri niin määrää.

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.

Vakavat haittavaikutukset:

Jos havaitset joitain seuraavista haittavaikutuksista, saatat tarvita välitöntä lääkärin hoitoa. Lopeta Jinarcin ottaminen ja ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene lähimpään sairaalaan, jos:

- sinun on vaikea virtsata.
- sinulla ilmenee kasvojen, huulten tai kielen turpoamista, kutinaa, yleistynyttä ihottumaa tai vaikeaa hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta (allergisen reaktion oireita).

Jinarc voi heikentää maksan toimintaa.

Ota yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee pahoinvointia, oksentelua, kuumetta, väsymystä, ruokahaluttomuutta, vatsakipua, virtsan tummuutta, ihon tai silmien keltaisuutta, ihon kutinaa tai nivel- ja lihaskipua yhdessä kuumeen kanssa.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli yhdellä potilaalla kymmenestä

- jano (kova tarve juoda vettä)
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- suun kuivuminen
- lisääntynyt virtsaamistarve, virtsaamistarve öisin tai virtsaamistarve useammin
- väsymys.

Yleiset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- elimistön kuivuminen
- kohonnut natrium-, virtsahappo- ja verensokeriarvot
- ruokahalun väheneminen
- univaikeudet
- sydämen hakkaaminen
- hengenahdistus
- vatsakipu
- täyteen tai turvotuksen tunne tai epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus
- närästys
- maksan toiminnan poikkeavuudet
- ihottuma
- kutina
- lihaskouristukset
- yleinen heikotus
- veren maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen
- laihtuminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset: voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- veren bilirubiinipitoisuuden (aine, joka aiheuttaa ihon ja silmien keltaisuutta) suureneminen.

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

- allergiset reaktiot (ks. yllä)
- äkillinen maksan vajaatoiminta.

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. Jinarcin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa, ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jinarc sisältää

Vaikuttava aine on tolvaptaani.

Yksi Jinarc 15 mg tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.

Yksi Jinarc 30 mg tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.

Yksi Jinarc 45 mg tabletti sisältää 45 mg tolvaptaania.

Yksi Jinarc 60 mg tabletti sisältää 60 mg tolvaptaania.

Yksi Jinarc 90 mg tabletti sisältää 90 mg tolvaptaania.

Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2), maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, indigokarmiini alumiinilakka.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Erivahvuiset Jinarc-tabletit ovat muodoltaan ja merkinnältään erilaisia:

15 mg:n tabletti: sininen, kolmionmuotoinen, toisella puolella kaiverretut merkinnät ”OTSUKA” ja ”15”.

30 mg:n tabletti: sininen, pyöreä, toisella puolella kaiverretut merkinnät ”OTSUKA” ja ”30”.

45 mg:n tabletti: sininen, neliönmuotoinen, toisella puolella kaiverretut merkinnät ”OTSUKA” ja ”45”.

60 mg:n tabletti: sininen, muunnetun suorakulmion muotoinen, toisella puolella kaiverretut merkinnät ”OTSUKA” ja ”60”.

90 mg:n tabletti: sininen, viisikulmion muotoinen, toisella puolella kaiverretut merkinnät ”OTSUKA” ja ”90”.

Lääke toimitetaan seuraavina pakkauskokoina:

Jinarc 15 mg tabletit: läpipainopakkaukset, joissa on 7 tai 28 tablettia

Jinarc 30 mg tabletit: läpipainopakkaukset, joissa on 7 tai 28 tablettia

Jinarc 45 mg tabletit + Jinarc 15 mg tabletit: läpipainopakkaukset, joissa on 14 (7 vahvempaa tablettia + 7 miedompaa tablettia), 28 (14 vahvempaa tablettia + 14 miedompaa tablettia) tai 56 (28 vahvempaa tablettia + 28 miedompaa tablettia) tablettia.

Jinarc 60 mg tabletit + Jinarc 30 mg tabletit: läpipainopakkaukset, joissa on
14 (7 vahvempaa tablettia + 7 miedompaa tablettia),
28 (14 vahvempaa tablettia + 14 miedompaa tablettia) tai
56 (28 vahvempaa tablettia + 28 miedompaa tablettia) tablettia.

Jinarc 90 mg tabletit + Jinarc 30 mg tabletit: läpipainopakkaukset, joissa on
14 (7 vahvempaa tablettia + 7 miedompaa tablettia),
28 (14 vahvempaa tablettia + 14 miedompaa tablettia) tai
56 (28 vahvempaa tablettia + 28 miedompaa tablettia) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

MYYN TILUVAN HALTIJA

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road
Wexham - SL3 6PJ
Iso-Britannia

Valmistaja

AndersonBrecon (UK) Limited
Units 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - HR3 5PG
Iso-Britannia

Almac Pharma Services Ltd.
Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon - BT63 5QD
Iso-Britannia

Almac Pharma Service (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate, Dundalk,
Co. Louth - A91 P9KD
Irlanti

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co.
Meath, K32 YD60
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tél/Tel: +44 203 747 5000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Тел: +44 203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel/Tél: +44 203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 441895 207 100

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Thλ: +44 203 747 5000

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Thλ: +44 203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: +44 203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel/Puh: +46854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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