I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 15 mg tabletid
Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 45 mg tabletid
Jinarc 60 mg tabletid
Jinarc 90 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Jinarc 15 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 15 mg tolvaptaani.
Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Üks 15 mg tablett sisaldab ligikaudu 35 mg laktoosi (monohüdraadina).

Jinarc 30 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Üks 30 mg tablett sisaldab ligikaudu 70 mg laktoosi (monohüdraadina).

Jinarc 45 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 45 mg tolvaptaani.
Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Üks 45 mg tablett sisaldab ligikaudu 12 mg laktoosi (monohüdraadina).

Jinarc 60 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 60 mg tolvaptaani.
Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Üks 60 mg tablett sisaldab ligikaudu 16 mg laktoosi (monohüdraadina).

Jinarc 90 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 90 mg tolvaptaani.
Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)
Üks 90 mg tablett sisaldab ligikaudu 24 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Jinarc 15 mg tabletid
Sinine, kolmnurkne (pikem külg: 6,58 mm, lühem külg: 6,20 mm), veidi kumer, ühel küljel on pimetrükk „OTSUKA” ja „15”.

Jinarc 30 mg tabletid
Sinine, ümar (diameeter: 8 mm), veidi kumer, ühel küljel on pimetrükk „OTSUKA” ja „30”.

Jinarc 45 mg tabletid
Sinine, nelinurkne (üks külg 6,8 mm, pikem külg 8,2 mm), veidi kumer, ühel küljel on pimetrükk „OTSUKA” ja „45”.

Jinarc 60 mg tabletid
Sinine, modifitseeritud ristküliku kujuline (pikem külg 9,9 mm, lühem külg 5,6 mm), veidi kumer, ühel küljel on pimetrükk „OTSUKA” ja „60”.

Jinarc 90 mg tabletid
Sinine, viisnurkne (pikem külg 9,7 mm, lühem külg 9,5 mm), veidi kumer, ühel küljel on pimetrükk „OTSUKA” ja „90”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Jinarc on näidustatud tsüstide moodustumise ja neerupuudulikkuse progresseerumise aeglustamiseks autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega täiskasvanutel, kellel on ravi algul kiiresti progresseeruv 1. kuni 4. astme krooniline neeruhaigus (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tolvaptaaniga tuleb alustada ja jälgida autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse alal eriteadmisi omava arsti järelevalve all, kes saab täielikult aru tolvaptaanraviga seotud riskidest, sealhulgas maksale avalduvast toksilisusest ja jälgimisvajadusest (vt lõik 4.4).

Annustamine

Jinarci tuleb manustada kaks korda ööpäevas kaheosalise annustamisskeemiga 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg või 90 mg + 30 mg. Hommikune annus tuleb võtta vähemalt 30 minutit enne hommikusööki. Päeva teise annuse võib manustada koos toiduga või ilma. Nende kaheosaliste annustamisskeemidega on ööpäevane annus kokku 60 mg, 90 mg või 120 mg.

Annuse tiitrimine
Algannus on 60 mg tolvaptaani ööpäevas kaheosalise annustamisskeemiga 45 mg + 15 mg (45 mg võetakse ärkamisel ja enne hommikusööki ja 15 mg võetakse 8 tundi hiljem). Algannust suurendatakse kaheosalise annustamisskeemini 90 mg tolvaptaani (60 mg + 30 mg) ööpäevas ja seejärel talutavuse korral lõpliku kaheosalise annustamisskeemini 120 mg tolvaptaani (90 mg + 30 mg) ööpäevas, tiitrides vähemalt nädalaste intervallidega. Annuse tiitrimisel tuleb olla ettevaatlik, et liiga kiire suurendamise korral ei tekiks talumatust suurte annuste suhtes. Patsiendid võivad taluvusest lähtudes annusetaset vähendada. Patsientidel tuleb kasutada tolvaptaani suurimat talutavat annust.

Annuse tiitrimise eesmärgiks on blokeerida võimalikult täielikult ja pidevalt vasopressiini aktiivsust neerude V2-retseptoril, säilitades vedelike rahuldava tasakaalu (vt lõik 4.4).

Vasopressiini piisava inhibeerimise jälgimiseks on soovitatav mõõta uriini osmolaarsust. Kui patsient ei joo piisavalt vett, tuleb tolvaptaani vett väljutavast toimest tuleneva dehüdratsiooni ohu tõttu perioodiliselt jälgida plasma osmolaarsust või seerumi naatriumisisaldust (plasma osmolaarsuse arvutamiseks) ja/või kehakaalu.

Jinarci ohutust ja efektiivsust 5. astme kroonilise neeruhaiguse korral ei ole uuritud ja seetõttu tuleb neerupuudulikkuse progresseerumisel kroonilise neeruhaiguse 5. astmeni ravi tolvaptaaniga lõpetada (vt lõik 4.4).

Kui joomisvõime või vee kättesaadavus on piiratud, tuleb ravi katkestada (vt lõik 4.4).

Tolvaptaani ei tohi võtta koos greibimahlaga (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb anda juhis juua piisavalt vett või muid vett sisaldavaid vedelikke (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamine tugevaid CYP3A inhibiitoreid kasutavatel patsientidel
Tugevaid CYP3A inhibiitoreid (vt lõik 4.5) kasutavatel patsientidel tuleb tolvaptaani annuseid vähendada järgmiselt:

Tolvaptaani ööpäevane kaheosaline annus	Vähendatud annus (üks kord ööpäevas)
90 mg + 30 mg	30 mg (vähendada täiendavalt tasemeni 15 mg, kui 30 mg ei ole hästi talutav)
60 mg + 30 mg	30 mg (vähendada täiendavalt tasemeni 15 mg, kui 30 mg ei ole hästi talutav)
45 mg + 15 mg	15 mg

Annuse kohandamine mõõdukaid CYP3A inhibiitoreid kasutavatel patsientidel
Mõõdukaid CYP3A inhibiitoreid kasutavatel patsientidel tuleb tolvaptaani annuseid vähendada järgmiselt:

Tolvaptaani ööpäevane kaheosaline annus	Vähendatud kaheosaline annus
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Kui patsient ei talu tolvaptaani vähendatud annuseid, tuleb kaaluda täiendavat vähendamist.

<u>Erirühmad</u>

Eakad
Kõrgem vanus tolvaptaani plasmakontsentratsioone ei mõjuta. Tolvaptaani ohutuse ja efektiivsuse kohta autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega patsientidel vanuses üle 55 aasta on andmed piiratud (vt lõik 5.1).

Neerufunktsiooni kahjustus
Tolvaptaan on vastunäidustatud anuurilistele patsientidele (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

Kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud uuritavatega, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiiruse indeksid on < 10 ml/min, ega dialüüsi saavate patsientidega Patsientidel, kellel on raske neerufunktsiooni halvenemine (s.t hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] < 20), võib olla suurenenud maksakahjustuse risk; neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksale avalduva toksilisuse suhtes. Varase 4. astme kroonilise neeruhaigusega patsientide kohta on vähem andmeid kui 1., 2. või 3. astme patsientide kohta (vt lõik 5.1). Hilise 4. astme (eGFR < 25 ml/min/1,73 m^2) kroonilise neeruhaigusega patsientide kohta kättesaadavad andmed on piiratud. 5. astme kroonilise neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad. Neerupuudulikkuse progresseerumisel 5. astme krooniliseks neeruhaiguseks tuleb ravi tolvaptaaniga lõpetada (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus
Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb Jinarciga ravimise kasu ja riski suhet hoolikalt hinnata. Patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik ja jälgida regulaarselt maksaensüümide tasemeid (vt lõik 4.4).

Jinarc on vastunäidustatud patsientidele, kellel on ravieelselt maksaensüümide tase kõrgenenud ja/või tolvaptaanravi alatiseks lõpetamise nõuetele vastavad maksakahjustuse nähud või sümptomid (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klassid A ja B) patsientidel ei ole

annuse kohandamine vajalik.

Lapsed
Tolvaptaani ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Tolvaptaani kasutamine laste vanuserühmas ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Suukaudne.
Tabletid tuleb alla neelata katki närimata ja klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes või bensasepiini või bensasepiini derivaatide suhtes (vt lõiku 4.4).
- Ravieelselt maksaensüümide tase kõrgenenud ja/või tolvaptaanravi alatiseks lõpetamise nõuetele vastavad maksakahjustuse nähud või sümptomid (vt lõik 4.4).
- Anuuria.
- Vedelikumahu vähenemine.
- Hüpernatreemia.
- Patsiendid, kes ei taju janu või ei suuda janu kustutada.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Idiosünkraatiline toksilisus maksale

Tolvaptaani kasutamisega on seostatud vere alaniini ja aspartaadi aminotransferaasi (ALAT ja ASAT) idiosünkraatilisi tõuse, harvadel juhtudel ka koos üldbilirubiini (*bilirubin-total*, BT) taseme samaaegse tõusuga.

Tolvaptaani turuletulekujärgsel kasutamisel autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse raviks on kirjeldatud maksasiirdamiseni viivat ägedat maksapuudulikkust.

Topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega patsientidega tekkis maksarakkude kahjustus (ALAT-i taseme tõus > 3 × normi ülempiirist) 3 kuni 14 kuu möödumisel ravi alustamisest ja need tõusud olid pöörduvad, kuna ALAT-i tase taastus < 3 × normi ülempiirist 1 kuni 4 kuuga. Kuigi need samaaegsed tõusud olid tolvaptaanravi kohesel lõpetamisel pöörduvad, võivad need tekitada olulise maksakahjustuse. Samasuguste muutuste korral teiste ravimite kasutamisel on loetud võimalikuks pöördumatute ja potentsiaalselt eluohtlike maksakahjustuste põhjustamist (vt lõik 4.8).

Ravimi väljakirjutamisel peab arst täielikult järgima alltoodud nõutavaid ohutusmeetmeid.

Olulise ja/või pöördumatu maksakahjustuse riski vähendamiseks tuleb enne ravi alustamist Jinarciga teha vereanalüüsid maksa transaminaaside ja bilirubiini määramiseks ning jätkata neid analüüse kord kuus 18 kuu jooksul ja seejärel regulaarselt iga 3 kuu järel. Soovitatav on jälgida patsienti samaaegselt sümptomite suhtes, mis võivad viidata maksakahjustusele (näiteks väsimus, isutus, iiveldus, ebamugavustunne paremal pool ülakõhus, oksendamine, palavik, lööve, kihelus, tume uriin või kollatõbi).

Kui patsiendil on enne ravi alustamist ALAT-i, ASAT-i või BT tasemetes kõrvalekalded, mis vastavad ravi alatiseks lõpetamise kriteeriumitele (vt allpool), on tolvaptaani kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui ravieelsed kõrvalekalded jäävad ravi alatiseks lõpetamise kriteeriumitest madalamaks, võib ravi alustada vaid sel juhul, kui ravist saadav võimalik kasu ületab sellega kaasnevaid potentsiaalseid riske, ning maksafunktsiooni analüüse tuleb jätkata suurema sagedusega. Soovitatakse

pidada nõu hepatoloogiga.

Ravi esimese 18 kuu jooksul võib Jinarci väljastada ainult patsientidele, kelle maksafunktsioon toetab nende arsti hinnangul jätkuvat ravi.

Kui tekivad maksakahjustusele viitavad sümptomid või nähud või avastatakse ravi ajal kliiniliselt olulised ALAT-i või ASAT-i kõrvalekalded, tuleb Jinarci manustamine koheselt katkestada ja teha võimalikult kiiresti kordusanalüüsid, sh ALAT-i, ASAT-i, BT ja leeliselise fosfataasi (*alkaline phosphatase,* AP) analüüsid (ideaalselt 48 tunni kuni 72 tunni jooksul). Analüüse tuleb suurema sagedusega korrata, kuni sümptomid/nähud/laboratoorsed kõrvalekalded stabiliseeruvad või kaovad, ning pärast seda võib ravi Jinarciga uuesti alustada.

Praeguse kliinilise tava kohaselt tuleb transaminaaside taseme kinnitust leidnud püsimisel või tõusmisel ravi Jinarciga katkestada ja alatiseks lõpetada, kui tekib oluline tõus ja/või maksakahjustuse kliinilised sümptomid püsivad.

Soovitatavad juhised alatiseks lõpetamiseks:
- ALAT või ASAT > 8 korda normi ülempiirist
- ALAT või ASAT > 5 korda normi ülempiirist rohkem kui 2 nädala jooksul
- ALAT või ASAT > 3 korda normi ülempiirist (ja BT > 2 korda normi ülempiirist või rahvusvaheline normaliseeritud suhtarv [*International Normalised Ratio*, INR] > 1,5)
- ALAT või ASAT > 3 korda normi ülempiirist püsivate eespool kirjeldatud maksakahjustuse sümptomitega.

Kui ALAT-i ja ASAT-i tasemed jäävad 3-kordsest normi ülemisest piirist madalamaks, võib ravi Jinarciga ettevaatlikult taasalustada sageda jälgimisega samade või madalamate annustega, sest transaminaaside tasemed näivad mõnel patsiendil ravi jätkudes stabiliseeruvat.

Vee kättesaadavus

Tolvaptaan võib tekitada veekaotusega seotud kõrvaltoimeid nagu janu, polüuuria, noktuuria ja pollakisuuria (vt lõik 4.8). Seetõttu peavad patsientidele olema vesi (või muud vett sisaldavad vedelikud) kättesaadavad ja nad peavad olema võimelised neid vedelikke piisavas koguses jooma (vt lõik 4.2). Patsientidele tuleb anda juhis juua vett või muid vett sisaldavaid vedelikke janu esimeste märkide korral, et vältida liigse janu või dehüdratsiooni tekkimist.

Peale selle peavad patsiendid jooma enne magamaminekut 1 kuni 2 klaasi vedelikku olenemata janu olemasolust ja täiendama öösel oma vedelikuvarusid noktuuria iga episoodi korral.

Dehüdratsioon

Tolvaptaaniga ravitavatel patsientidel tuleb jälgida vedeliku mahtu, sest ravi tolvaptaaniga võib kutsuda esile raske dehüdratsiooni, mis on neerude funktsioonihäire kujunemise riskitegur. Soovitatav on jälgida täpselt kehakaalu. Kehakaalu progresseeruv vähenemine võib olla progresseeruva dehüdratsiooni varajane näht. Dehüdratsiooni korral tuleb rakendada sobivaid meetmeid, mis võivad seisneda ravi katkestamises tolvaptaaniga või annuse vähendamises ja vedelikutarbimise suurendamises. Eriti ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on piisavat vedelikutarbimist halvendavad haigused või suurenenud vedelikukaotuse risk, näiteks oksendamise või kõhulahtisuse korral.

Uriini väljavoolu takistus

Tuleb tagada uriini väljutamine. Kui patsiendil on uriinivool osaliselt takistatud, näiteks eesnäärme hüpertroofia või halvenenud urineerimise korral, suureneb tal ägeda kusepeetuse tekkimise risk.

Vedelike ja elektrolüütide tasakaal

Vedelike ja elektrolüütide tasakaalu tuleb jälgida kõikidel patsientidel. Tolvaptaani manustamine kutsub esile rohke vee eritumise ja võib põhjustada dehüdratsiooni ja seerumi naatriumisisalduse tõusu (vt lõik 4.8) ning see on vastunäidustatud hüpernatreemiaga patsientidele (vt lõik 4.3). Seetõttu tuleb enne ja pärast ravi alustamist tolvaptaaniga hinnata seerumi kreatiniinitaset ja elektrolüütide sisaldust ja elektrolüütide tasakaaluhäirete sümptomeid (nt pearinglus, minestamine, südamepekslemine, segasus, nõrkus, ebastabiilne kõnnak, hüperrefleksia, krambihood, kooma) patsiendi jälgimiseks dehüdratsiooni tekkimise suhtes.

Pikaajalise ravi korral tuleb elektrolüütide tasemeid jälgida vähemalt iga kolme kuu järel.

Seerumi naatriumisisalduse kõrvalekalded

Ravieelsed naatriumisisalduse kõrvalekalded (hüponatreemia või hüpernatreemia) tuleb korrigeerida enne ravi alustamist tolvaptaaniga.

Anafülaksia

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on pärast tolvaptaani manustamist väga harva esinenud anafülaksiat (sealhulgas anafülaktilist šokki ja generaliseerunud löövet). Seda tüüpi reaktsioon tekkis pärast tolvaptaani esmakordset manustamist. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsiendid teadaolevate ülitundlikkusreaktsioonidega bensasepiinide või bensasepiini derivaatide suhtes (nt benasepriil, konivaptaan, fenoldopaami mesülaat või mirtasapiin) võivad olla ohustatud ülitundlikkusreaktsioonist tolvaptaanile (vt lõiku 4.3).

Anafülaktilise reaktsiooni või muude tõsiste allergiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb tolvaptaani manustamine kohe lõpetada ja alustada sobivat ravi. Kuna ülitundlikkus on vastunäidustus (vt lõik 4.3), ei tohi ravi pärast anafülaktilise reaktsiooni või muude tõsiste allergiliste reaktsioonide tekkimist enam kunagi uuesti alustada.

Suhkurtõbi

Diabeediga patsientidel, kellel on kõrge vere glükoositase (nt üle 300 mg/dl), võib tekkida pseudohüponatreemia. See seisund tuleb enne ravi tolvaptaaniga ja ravi ajal välistada.

Tolvaptaan võib kutsuda esile hüperglükeemia (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb diabeediga patsientide ravimisel tolvaptaaniga olla ettevaatlik. See kehtib eelkõige patsientide kohta, kellel on ebapiisavalt ravile alluv II tüüpi diabeet.

Kusihappe taseme tõus

Vähenenud kusihappe kliirens neerude kaudu on tolvaptaani teadaolev toime. Topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega patsientidega täheldati kusihappe tasemete potentsiaalselt kliiniliselt olulisi tõuse (üle 10 mg/dl) tolvaptaaniga ravitavatel patsientidel sagedamini (6,2 %) kui platseeboga ravitavatel patsientidel (1,7 %). Podagrat kõrvaltoimena esines tolvaptaaniga ravitavatel patsientidel sagedamini (28/961, 2,9 %) kui platseebot kasutavatel patsientidel (7/483, 1,4 %). Peale selle täheldati topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus allopurinooli ja teiste podagraravimite suurenenud kasutamist. Toimed seerumi kusihappetasemele tulenevad pöörduvatest muutustest neerude hemodünaamikas, mis tekivad tolvaptaani toime tõttu uriini osmolaarsusele ja võivad olla kliiniliselt asjakohased. Kuid kusihappe tasemete tõusu ja/või podagra nähud ei olnud siiski tõsised ega põhjustanud topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus ravi lõpetamist. Kusihappetasemeid tuleb hinnata enne ravi alustamist Jinarciga ja vastavalt vajadusele ravi ajal olenevalt sümptomitest.

Tolvaptaani toime glomeerulite filtratsioonikiirusele

Autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse uuringutes on täheldatud ravi alustamisel tolvaptaaniga glomeerulite filtratsioonikiiruse pöörduvat vähenemist.

Krooniline neeruhaigus

Jinarci ohutuse ja efektiivsuse kohta hilise 4. astme (eGFR < 25 ml/min/1,73 m^2) kroonilise neeruhaigusega patsientidel on kättesaadavad andmed piiratud. 5. astme kroonilise neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad. Neerupuudulikkuse progresseerumisel 5. astme kroonilisek neeruhaiguseks tuleb ravi tolvaptaaniga lõpetada.

Laktoos

Jinarc sisaldab abiainena laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju tolvaptaani farmakokineetikale

CYP3A inhibiitorid
Mõõdukate CYP3A inhibiitorite (nt amprenaviir, aprepitant, atasanaviir, tsiprofloksatsiin, krisotiniib, darunaviir/ritonaviir, diltiaseem, erütromütsiin, flukonasool, fosamprenaviir, imatiniib, verapamiil) või tugevate CYP3A inhibiitoritena (nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) toimivate ravimite samaaegne kasutamine suurendab tolvaptaani kontsentratsiooni.

Tolvaptaani manustamisel koos ketokonasooliga suurenes tolvaptaani aja ja kontsentratsiooni kõvera alune pindala (AUC) 440 % ja maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon (C_{max}) 248 %.

Tolvaptaani ja flukonasooli, mis on mõõdukas CYP3A inhibiitor, koosmanustamisel suurenesid tolvaptaani AUC ja C_{max} vastavalt 200 % ja 80 %.

Tolvaptaani manustamisel koos greibimahlaga, mis on mõõdukas kuni tugev CYP3A inhibiitor, kahekordistusid tolvaptaani maksimaalsed kontsentratsioonid (C_{max}).

Mõõdukaid või tugevaid CYP3A inhibiitoreid kasutavatel patsientidel on soovitatav tolvaptaani annust vähendada (vt lõik 4.2). Mõõdukaid või tugevaid CYP3A inhibiitoreid kasutavate patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik, eriti kui inhibiitoreid võetakse sagedamini kui üks kord ööpäevas.

CYP3A indutseerijad
Ravimite samaaegne kasutamine, mis on tugevatoimelised CYP3A indutseerijad (nt rifampitsiin), vähendab tolvaptaani kontsentratsiooni ja efektiivsust. Tolvaptaani manustamisel koos rifampitsiiniga vähenevad tolvaptaani C_{max} ja AUC ligikaudu 85 %. Seetõttu tuleb vältida tolvaptaani samaaegset manustamist tugevatoimeliste CYP3A indutseerijatega (nt rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, fenütoiin, karbamasepiin ja naistepuna).

Samaaegne manustamine seerumi naatriumisisaldust suurendavate ravimitega
Kontrollitud kliinilistest uuringutest ei ole kogemusi tolvaptaani samaaegse kasutamise kohta hüpertoonilise naatriumkloriidi lahuse, suukaudsete naatriumipreparaatide ja seerumi naatriumikontsentratsiooni suurendavate ravimitega. Suure naatriumisisaldusega ravimid, nt kihisevad valuvaigistite preparaadid ja teatavad naatriumi sisaldavad düspepsiaravimid, võivad samuti seerumi naatriumikontsentratsiooni suurendada. Tolvaptaani samaaegsel kasutamisel seerumi naatriumikontsentratsiooni suurendavate ravimitega võib suureneda hüpernatreemia tekkimise risk (vt lõik 4.4) ning see ei ole seetõttu soovitatav.

Diureetikumid
Tolvaptaani kasutamist autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse raviks koos diureetikumidega ei ole ulatuslikult uuritud. Kuigi tolvaptaani samaaegsel kasutamisel lingu- ja tiasiiddiureetikumidega ei näi sünergilist ega lisanduvat toimet tekkivat, võivad mõlema rühma ravimid põhjustada raske dehüdratsiooni, mis on neerude funktsioonihäire tekkimise riskitegur. Dehüdratsiooni või neerude funktsioonihäire tekkimisel tuleb võtta sobivaid meetmeid, mis võivad hõlmata vajadust katkestada ravi tolvaptaani ja/või diureetikumiga või vähendada nende annust ning suurendada vedelikutarbimist. Tuleb hinnata ka neerude funktsioonihäire või dehüdratsiooni muid võimalikke põhjuseid ja need kõrvaldada.

Tolvaptaani toime teiste ravimite farmakokineetikale

CYP3A substraadid
Tervetel uuringus osalejatel tolvaptaan kui CYP3A substraat mõningate teiste CYP3A substraatide (nt varfariini või amiodarooni) plasmakontsentratsioone ei mõjutanud. Tolvaptaan suurendas lovastatiini tasemeid plasmas 1,3 kuni 1,5 korda. Kuigi see suurenemine ei ole kliiniliselt oluline, näitab see, et tolvaptaan võib potentsiaalselt suurendada CYP3A4 substraatide kontsentratsioone.

Transporterite substraadid
P-glükoproteiini substraadid. In vitro uuringud näitavad, et tolvaptaan on P-glükoproteiini (P-gp) substraat ja konkureeriv inhibiitor. Samaaegsel manustamisel korduva tolvaptaani 60 mg annusega üks kord ööpäevas suurenesid digoksiini sisaldused tasakaalukontsentratsioonil (maksimaalne täheldatud plasmakontsentratsioon [C_{max}] 1,3-kordselt ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõver 1,2-kordselt annustamisintervalli [AUC_{τ}] piires). Seetõttu tuleb digoksiini või teisi kitsa terapeutilise vahemikuga P-gp substraate (nt dabigatraan) kasutavate patsientide tolvaptaaniga ravimisel olla ettevaatlik ja hinnata neid liiga tugeva toime suhtes.

OATP1B1/OAT3/BCRP ja OCT1. In vitro uuringud näitavad, et tolvaptaan või selle oksovõihappe metaboliit võivad potentsiaalselt inhibeerida OATP1B1, OAT3, BCRP ja OCT1 transportereid. Tolvaptaani (90 mg) samaaegne manustamine rosuvastatiiniga (5 mg), mis on BCRP substraat, suurendas rosuvastatiini C_{max}-i ja AUC_t-d vastavalt 54% ja 69%. BCRP substraatide (nt sulfasalasiin) manustamisel koos tolvaptaaniga tuleb olla patsientide ravimisel ettevaatlik ja hinnata neid nende ravimite liiga tugeva toime suhtes.
Rosuvastatiini (OATP1B1 substraat) või furosemiidi (OAT3 substraat) manustamisel tervetele uuringus osalejatele, kellel on suurenenud oksovõihappe metaboliidi (OATP1B1 ja OAT3 inhibiitor) plasmakontsentratsioon, ei muutnud oluliselt rosuvastatiini või furosemiidi farmakokineetikat. Tolvaptaani III faasi keskses uuringus sageli kasutatud statiinid (nt rosuvastatiin ja pitavastatiin) on OATP1B1 või OATP1B3 substraadid, kuid III faasi keskses uuringus tolvaptaani kasutamisel autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse ravis erinevusi kõrvaltoimete profiilis ei täheldatud. OCT1 substraatide (nt metformiin) samaaegsel kasutamisel tolvaptaaniga tuleb olla patsientide ravimisel ettevaatlik ja hinnata neid nende ravimite liiga tugeva toime suhtes.

Diureetikumid või mittediureetilise toimega hüpertensiooniravim(id)
Seistes vererõhku autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse uuringutes rutiinselt ei mõõdetud. Seetõttu ei saa välistada farmakodünaamilisest koostoimest tolvaptaaniga tulenevat ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni riski.

Manustamine samaaegselt vasopressiini analoogidega
Lisaks renaalsele vett väljutavale toimele võib tolvaptaan blokeerida veresoonte vasopressiini V2-retseptoreid, mis osalevad hüübimisfaktorite (nt von Willebrandi faktor) vabanemises endoteeli rakkudes. Seetõttu võib tolvaptaani samaaegne manustamine vähendada verejooksude ennetamiseks või vähendamiseks vasopressiini analooge kasutavatel patsientidel nende analoogide, näiteks desmopressiini toimet. Jinarci ei ole soovitatav manustada koos vasopressiini analoogidega.

Suitsetamine ja alkohol
Autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse uuringutest on suitsetamise või alkoholi tarbimise kohta liiga vähe andmeid, et määrata kindlaks suitsetamise või alkoholi võimalikke koostoimeid

autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse tolvaptaaniga ravimise efektiivsusele ja ohutusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tolvaptaani kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Jinarci ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Jinarc on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas tolvaptaan eritub rinnapiima. Uuringud rottidega on näidanud tolvaptaani eritumist piima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Jinarc on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsed näitasid toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Jinarc mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Autojuhtimisel või masinate käsitsemisel tuleb võtta arvesse, et vahel võib tekkida pearinglus, asteenia või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Farmakodünaamiliselt prognoositavad ja kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on janu, polüuuria, noktuuria ja pollakisuuria, mida esineb vastavalt ligikaudu 55 %, 38 %, 29 % ja 23 % patsientidest. Tolvaptaani kasutamisega on seostatud ka vere alaniini aminotransferaasi (ALAT; 4,4%) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT; 3,1%) idiosünkraatilisi tõuse, harvadel juhtudel ka koos üldbilirubiini (BT; 0,2%) taseme samaaegse tõusuga.

Kõrvaltoimete tabel

Tolvaptaaniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused on toodud allolevas tabelis. Tabelis on loetletud kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed.

Kõik ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja sageduse järgi: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse järjekorras.

Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete sagedust ei saa hinnata, kuna need põhinevad spontaansetel teadetel. Seega liigitatakse nende kõrvaltoimete sagedus kui „teadmata“.

	Väga sage	**Sage**	**Aeg-ajalt**	**Teadmata**
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktiline šokk Generaliseerunud lööve
Ainevahetus- ja	Polüdipsia	Dehüdratsioon Hüpernatreemia		

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
toitumishäired		Isu vähenemine Hüperurikeemia Hüperglükeemia Podagra		
Psühhiaatrilised häired		Unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu Pearinglus	Maitsetundlikkushäire Sünkoop		
Südame häired		Südamepekslemine		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Suukuivus	Kõhuvalu Kõhu paisumine Kõhukinnisus Düspepsia Gastroösofageaalne reflukshaigus		
Maksa ja sapiteede häired		Maksafunktsiooni kõrvalekalded		Äge maksapuudulikkus[1]
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahakuivus Lööve Kihelus Nõgestõbi		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Liigesvalu Lihasspasmid Lihasvalu		
Neerude ja kuseteede häired	Noktuuria Pollakisuuria Polüuuria			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus Janu	Asteenia		
Uuringud		Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus Kehakaalu langus Kehakaalu tõus	Bilirubiini taseme tõus	Kreatiin-fosfokinaasi taseme suurenemine veres

[1] täheldatud turuletulekujärgselt tolvaptaani kasutamisel autosoom-dominantse polütsütilise neeruhaiguse korral. Vajalik oli maksasiirdamine.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Laboratoorsete analüüside tulemused
Topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega patsientidega täheldati ALAT-i aktiivsuse tõusu (> 3 × normi ülempiirist) 4,4%-l (42/958) tolvaptaani rühma patsientidest ja 1,0%-l (5/484) platseebot kasutanud patsientidest ning ASAT-i aktiivsuse tõusu (> 3 × normi ülempiirist) 3,1%-l (30/958) tolvaptaani rühma patsientidest ja 0,8%-l (4/484) platseebot

kasutanud patsientidest. Kahel (2/957, 0,2%) neist tolvaptaaniga ravitud patsientidest ning kolmandal, avatud jätku-uuringu patsiendil, tekkis maksaensüümide aktiivsuse tõus (> 3 × normi ülempiirist) koos BT sisalduse samaaegse tõusuga (> 2 × normi ülempiirist).

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

4.9 Üleannustamine

Terved uuringus osalejad on ühekordseid suukaudseid annuseid kuni 480 mg (4 korda suurem maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest annusest) ja korduvaid annuseid kuni 300 mg üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul uuringutes hästi talunud. Tolvaptaaniga mürgistusel spetsiifiline antidoot puudub. Liigse farmakoloogilise toime korral võib eeldada ägeda üleannuse nähte ja sümptomeid: seerumi naatriumikontsentratsiooni suurenemine, polüuuria, janu ja dehüdratsioon/hüpovoleemia.

Rottidel ega koertel pärast ühekordseid suukaudseid annuseid 2000 mg/kg (maksimaalne võimalik annus) suremust ei täheldatud. Ühekordne suukaudne annus 2000 mg/kg oli hiirtele surmav ja kahjustatud hiirtel olid mürgistuse sümptomiteks liikumisvõime halvenemine, vankuv kõnnak, treemor ja hüpotermia.

Tolvaptaani üleannustamise kahtlusega patsientidel on soovitatav hinnata elutähtsaid näitajaid, elektrolüütide kontsentratsioone, EKG-d ja vedelikumahtu. Vee ja/või elektrolüütide sobivat asendamist tuleb jätkata kuni veekaotuse leevendumiseni. Dialüüs ei pruugi olla tolvaptaani väljutamisel efektiivne selle suure seondumisafiinsuse tõttu inimese plasmavalkudega (> 98 %).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diureetikumid, vasopressiini antagonistid. ATC-kood: C03XA01.

Toimemehhanism

Tolvaptaan on vasopressiini antagonist, mis blokeerib spetsiifiliselt arginiini vasopressiini (AVP) seondumist nefroni distaalsete osade V2-retseptorite juures. Tolvaptaani afiinsus inimese V2-retseptori suhtes on 1,8 korda looduslikust AVP-st suurem.

Farmakodünaamilised toimed

Tolvaptaani farmakodünaamilisi toimeid on määratud kindlaks tervetel uuringus osalejatel ja autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega uuringus osalejatel kroonilise neeruhaiguse 1. kuni 4. astmekorral. Toimed vaba vee kliirensile ja uriinimahule on täheldatavad kroonilise neeruhaiguse kõikide astmete puhul, ning hilisematel astmetel on absoluutsed toimed väiksemad, mis on kooskõlas täielikult funktsioneerivate nefronite arvu vähenemisega. Pärast 3-kuulist ravi täheldati kroonilise neeruhaiguse kõigil astmetel ka neerude keskmise üldmahu ägedat vähenemist alates −4,6 %-st kroonilise neeruhaiguse 1. astmel kuni −1,9 %-ni 4. astmel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tolvaptaani tablettide väljatöötamisel autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse raviks keskenduti kliinilises programmis ühele kesksele rahvusvahelisele III faasi randomiseeritud, platseebo-kontrolliga uuringule, milles hinnati tolvaptaani kaheosalise suukaudse annustamisega annustamisskeemide pikaajalist ohutust ja efektiivsust (tiitritud vahemikus 60 mg ööpäevas ja 120 mg ööpäevas) võrreldes platseeboga 1445 täiskasvanud uuringus osalejal, kellel oli autosoom-dominantne

polütsüstiline neeruhaigus.

Maailmas on tolvaptaaniga autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse näidustuse toetamiseks läbi viidud kokku 14 kliinilist uuringut, sealhulgas 8 uuringut USA-s, 1 Hollandis, 3 Jaapanis, 1 Koreas ja rahvusvaheline III faasi keskne uuring.

III faasi kesksesse kliinilisse uuringusse (TEMPO 3:4, 156-04-251) kaasati uuringus osalejaid 129 uuringukeskusest Põhja- ja Lõuna-Ameerikas, Jaapanis, Euroopas ja teistes riikides. Selle uuringu esmane eesmärk oli hinnata tolvaptaani pikaajalist efektiivsust autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse ravis neerude üldmahu muutuse määra järgi (normaliseeritud protsentides, %) tolvaptaaniga ravitavas rühmas võrreldes platseeboga ravitavate uuringus osalejatega. Selles uuringus randomiseeriti kokku 1445 täiskasvanud patsienti (vanuses 18 aastat kuni 50 aastat), kellel oli kiiresti progresseeruv varane autosoom-dominantne polütsüstiline neeruhaigus (mis vastas muudetud Ravine'i kriteeriumitele, neerude üldmaht (*total kidney volume*, TKV) ≥ 750 ml, hinnanguline kreatiniini kliirens ≥ 60 ml/min), suhtega 2:1 ravile kas tolvaptaani või platseeboga. Patsiente raviti kuni 3 aasta jooksul.

Tolvaptaani (n = 961) ja platseebo (n = 484) rühmad olid sooliselt hästi vastavuses ja keskmise vanusega 39 aastat. Kaasamiskriteeriumitega selgitati välja patsiendid, kellel oli ravi algul kinnitust leidnud haiguse varane progresseerumine. Patsientidel oli ravi algul hinnanguline keskmine glomeerulite filtratsioonikiirus (eGFR) 82 ml/min/1,73 m^2, kroonilise neeruhaiguse ja epidemioloogia koostöörühma CKD-EPI valemi järgi (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*), neist 79 %-l oli hüpertensioon ja keskmine TKV 1692 ml (kehapikkusega korrigeeritult 972 ml/m). Ligikaudu 35 %-l uuringus osalejatest oli 1. astme krooniline neeruhaigus, 48 %-l 2. aste ja 17 %-l 3. aste ($eGFR_{CKD-EPI}$). Need kriteeriumid olid küll kasulikud uuringu populatsiooni rikastamiseks patsientidega, kellel oli kiiresti progresseeruv haigus, kuid alarühmade analüüsid stratifitseerimiskriteeriumite põhjal (vanus, TKV, GFR, albuminuuria, hüpertensioon) näitasid, et nende riskitegurite olemasolu korral nooremas eas võib prognoosida haiguse kiiremat progresseerumist.

Tulemused esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli tolvaptaani rühma randomiseeritud patsientide TKV muutumise määr (normaliseeritud protsentides, %) võrreldes muutumise määraga platseeborühma patsientidel, olid statistiliselt väga olulised. TKV suurenemise määr 3 aasta jooksul oli tolvaptaaniga ravitud patsientidel oluliselt väiksem kui platseebot kasutanud patsientidel: vastavalt 2,80% aastas võrreldes 5,51%-ga aastas (geomeetriliste keskmiste suhe 0,974; 95 % usaldusvahemik 0,969 kuni 0,980; p < 0,0001).

Testiti järjest ka eelnevalt määratud teiseseid tulemusnäitajaid. Põhiline teisene liittulemusnäitaja (autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse progresseerumine) oli mitme kliinilise progresseerumise nähu tekkimiseni kulunud aeg:

1) Neerufunktsiooni halvenemine (mida määratleti seerumi kreatiniinitaseme pöördväärtuse püsiva [taastekkiv vähemalt 2 nädala jooksul] 25 % vähenemisena ravi ajal [tiitrimise lõpetamisest kuni viimase raviaegse visiidini]).
2) Meditsiiniliselt oluline neeruvalu (määratletud haiguslehte vajavate, viimase võimaluse valuvaigisteid, narkootilisi ja notsitseptiivseid ravimeid, radioloogilist või kirurgilist sekkumist vajavate juhtumitena).
3) Hüpertensiooni süvenemine.
4) Albuminuuria süvenemine.

Autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega seotud nähtude suhteline esinemissagedus vähenes tolvaptaaniga ravitud patsientidel 13,5 % (riskisuhe 0,87; 95 % usaldusvahemik 0,78 kuni 0,97; p = 0,0095).

Tulemused põhilise teisese liittulemusnäitaja osas sõltuvad eelkõige toimest neerufunktsiooni halvenemisele ja meditsiiniliselt olulisele neeruvalule. Neerufunktsiooniga seotud nähte esines tolvaptaani rühmas 61,4 % väiksema tõenäosusega kui platseeborühmas (riskisuhe 0,39; 95 % usaldusvahemik 0,26 kuni 0,57; nominaalne p < 0,0001), ning neeruvaluga seotud nähte esines

tolvaptaani rühma patsientidel 35,8 % väiksema tõenäosusega (riskisuhe 0,64; 95 % usaldusvahemik 0,47 kuni 0,89; nominaalne p = 0,007). Seevastu hüpertensiooni ega albuminuuria progresseerumist tolvaptaan ei mõjutanud.

TEMPO 4:4 on avatud jätku-uuring, mis hõlmas 871 osalejat, kes olid lõpuni osalenud uuringus TEMPO 3:4 106 uuringukeskuses 13 riigis. Selles uuringus hinnati tolvaptaani mõju ohutusele, TKV-le ja eGFR-le osalejatel, kes said 5 aastat aktiivset ravi (varane ravi) võrreldes osalejatega, kes said 3 aastat platseebo-ravi ja seejärel 2 aastat aktiivset ravi (edasilükatud ravi).

TKV esmane tulemusnäitaja ei näidanud erinevust muutuses (−1,7 %) 5-aastase ravi jooksul varast ja edasilükatud ravi saanud osalejate võrdluses, arvestades eelmääratletud statistilise olulisuse lävendit (p = 0,3580). Mõlema rühma TKV kasvutrajektoor aeglustus, võrrelduna platseeboga esimese 3 aasta jooksul, mis viitab, et nii varase kui edasilükatud tolvaptaaniga ravi kasulik mõju osalejatele oli sarnane.

Neerufunktsioonile avaldunud positiivse mõju kestmajäämist uurinud teisene tulemusnäitaja näitas, et põhiuuringu TEMPO 3:4 lõpuks kirjeldatud mõju (3,01 kuni 3,34 ml/min/1,73 m^2 jätkuvisiitidel 1 ja 2) eGFR-le oli võimalik säilitada ka avatud ravis. See erinevus säilis eelmääratletud korduvmõõtmiste segamõjude analüüsis (MMRM, *mixed effect model repeat measurement*) (3,15 ml/min/1,73 m^2, 95 % usaldusvahemik 1,462 kuni 4,836, p = 0,0003) ja tundlikkuse analüüsides, kus ravieelsed andmed kanti edasi (2,64 ml/min/1,73 m^2, 95 % usaldusvahemik 0,672 kuni 4,603, p = 0,0086). Need andmed viitavad, et tolvaptaan võib aeglustada neerufunktsiooni kahanemist ja et selline mõju on ravi vältel püsiv.

Praegu puuduvad pikemaajalised andmed, mis näitaksid, kas pikaajaline ravi tolvaptaaniga aeglustab jätkuvalt neerufunktsiooni kahanemist ning mõjutab autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse kliinilist ravivastust, sh neeruhaiguse lõppfaasi edasilükkamist.
Enamike avatud jätku-uuringus (TEMPO 4:4) osalevate patsientide *PKD1* ja *PKD2* geenid genotüpiseeriti, aga tulemused ei ole veel teada.

Pärast täiendavat 2-aastast ravi tolvaptaaniga, mis andis kogu tolvaptaaniga ravi kestuseks 5 aastat, ei tuvastatud ühtegi uut ohutusega seotud signaali.

Rahvusvaheline III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud - väljaarvamisega platseebokontrolliga topeltpime uuring 156-13-210, võrdles tolvaptaani (45 mg ööpäevas kuni 120 mg ööpäevas) tõhusust ja ohutust platseeboga patsientidel, kes taluvad tolvaptaani viis nädalat tiitrimise ja tolvaptaanile lülitumise perioodil. Uuringus kasutati randomiseeritud - väljaarvamise disaini, et saada uuringusse lisaks osalejaid, kes taluvad tolvaptaani 5-nädalasel ühekordselt pimendatud eelrandomiseeritud perioodil, mis koosnes 2-nädalasest tiitrimisperioodist ja 3-nädalasest sissejuhatavast perioodist. Disaini kasutati, et vähendada varajast katkestamist ja sellest tulenevaid puuduvaid andmeid uuringu tulemusnäitajates.

Kokku 1370 patsienti (vanus 18 aastat kuni 65 aastat) kroonilise neeruhaigusega; eGFR-ga vahemikus 25 kuni 65 ml/min/1,73 m^2 kui nende vanus oli alla 56 aasta; või eGFR-ga vahemikus 25 kuni 44 ml/min/1,73 m^2 koos eGFR-i vähenemisega >2,0 ml/min/1,73 m^2/aastas vanuses 56 aastat kuni 65 aastat, randomiseeriti kas tolvaptaani (n = 683) või platseebo (n = 687) rühma ja neid raviti 12 kuu vältel.

Randomiseeritud patsientidel oli algväärtuseks keskmine eGFR 41 ml/min/1,73 m^2 (CKD-EPI) ja eelnev TKV, mis oli 318 (23 %) uuringus osalejal – keskmine 2026 ml. Ligikaudu 5 %, 75 % ja 20 % oli eGFR vastavalt 60 ml/min/1,73 m^2 või suurem (kroonilise neeruhaiguse raskusaste 2) või väiksem kui 60 ja suurem kui 30 ml/min/1,73 m^2 (kroonilise neeruhaiguse raskusaste 3) või vähem kui 30, aga suurem kui 15 ml/min/1,73 m^2 (kroonilise neeruhaiguse raskusaste 4). Kroonilise neeruhaiguse raskusastme 3 saab edasi jagada raskusastmeks 3a 30 %, (eGFR 45 ml/min/1,73 m^2 kuni alla 60 ml/min/1,73 m^2) ja raskusastmeks 3b 45 %, (eGFR-i vahemik 30 kuni 45 ml/min/1,73 m^2).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli eGFR-i muutus ravieelselt algväärtuselt ravijärgse hindamisega

võrreldes. Tolvaptaaniga ravitud patsientidel langes eGFR märkimisväärselt vähem kui platseeboga ravitutel ($p < 0,0001$). Selles uuringus täheldatud eGFR-i muutuse erinevus on 1,27 ml/min/1,73 m^2, moodustades 35 %-lise vähenemise muutuse vähimruutude meetodil (LS) eGFR-is −2,34 ml/min/1,73 m^2 tolvaptaani rühmas võrreldes −3,61 ml/min/1,73 m^2 platseeborühmas, mida täheldati ühe aasta jooksul. Teisene oluline tulemusnäitaja oli tolvaptaanravi ja platseebo tõhususe võrdlus aastapõhise eGFR-i languse pidurdamise osas kõigi uuringumõõtmiste üleselt. Ka need andmed näitasid tolvaptaani märkimisväärset kasulikku toimet platseeboga võrreldes ($p < 0,0001$).

Esmase ja teisese tulemusnäitajate alamrühmade analüüs kroonilise neeruhaiguse alusel näitas sarnast pidevat ravitoimet platseeboga võrreldes uuritavatel staadiumid es 2, 3a ja varases 4. staadiumis (eGFR 25 kuni 29 ml/min/1,73 m^2) ravieelselt.

Eelnevalt määratud alamrühma analüüs näitas, et tolvaptaanil oli väiksem mõju üle 55-aastastele uuringus osalejatele, kes olid väike alamrühm märkimisväärselt aeglasema eGFR-i vähenemise kiirusega.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada tolvaptaaniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta polütsüstilise neeruhaiguse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tolvaptaan imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse ligikaudu 2 tunni möödumisel annustamisest. Tolvaptaani absoluutne biosaadavus on ligikaudu 56 %. Tolvaptaani samaaegsel manustamisel suure rasvasisaldusega söögikorraga suurenesid tolvaptaani maksimaalsed kontsentratsioonid kuni 2-kordselt, kuid AUC jäi muutumatuks. Kuigi selle leiu kliiniline asjakohasus ei ole teada, tuleks võtta hommikune annus tühja kõhuga, et vähendada maksimaalse kontsentratsiooni suurenemise riski (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Pärast ühekordseid suukaudseid annuseid ≥ 300 mg näivad maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ühtlustuvat, ilmselt imendumise küllastatuse tõttu. Tolvaptaan seondub pöörduvalt (98 %) plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Tolvaptaani metaboliseerib maksas ulatuslikult peaaegu ainult CYP3A. Tolvaptaan on nõrk CYP3A4 substraat ja sellel ei näi olevat inhibeerivat toimet. *In vitro* uuringutes tolvaptaan CYP3A-d ei inhibeerinud. Plasmast, uriinist ja väljaheitest on leitud 14 metaboliiti; neid kõiki, välja arvatud ühte, metaboliseeris ka CYP3A. Ainult oksovõihappe metaboliit hõlmas rohkem kui 10 % kogu plasma radioaktiivsusest; kõiki teisi esines tolvaptaanist väiksemates kontsentratsioonides. Tolvaptaani metaboliidid tolvaptaani farmakoloogilises toimes ei osalenud või osalesid vähe; kõikidel metaboliitidel võrreldes tolvaptaaniga inimese V2-retseptorite antagonisti aktiivsus puudus või oli nõrk. Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 8 tundi ja tolvaptaani püsikontsentratsioonid saavutatakse pärast esimest annust.

Eritumine

Uriiniga eritub muutumatul kujul vähem kui 1 % toimeainest. Katsed radiomärgistatud tolvaptaaniga näitasid, et 40 % radioaktiivsusest väljus uriiniga ja 59 % väljus väljaheitega ning tolvaptaan muutumatul kujul moodustas 32 % of radioaktiivsusest. Plasmas on tolvaptaan väheoluline komponent (3 %).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast ühekordseid suukaudseid annuseid näitavad C_{max}-väärtused annusega proportsionaalsetest väiksemaid suurenemisi 30 mg-lt 240 mg-ni ja seejärel need stabiliseeruvad annustel 240 mg kuni 480 mg. AUC suureneb lineaarselt.

Pärast korduvaid annuseid 300 mg üks kord ööpäevas suurenes tolvaptaani kontsentratsioon ainult 6,4-kordselt võrreldes 30 mg annusega. Kaheosalise annustamisskeemi kasutamisel 30 mg ööpäevas, 60 mg ööpäevas ja 120 mg ööpäevas suureneb autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega patsientidel tolvaptaani kontsentratsioon (AUC) lineaarselt.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Vanus
Vanus tolvaptaani kliirensit oluliselt ei mõjuta.

Maksakahjustus
Kerge või mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh A- ja B-klass) mõju tolvaptaani farmakokineetikale uuriti 87 patsiendil, kellel olid mitmesuguse päritoluga maksahaigused. Annustel vahemikus 5 mg kuni 60 mg kliirensis kliiniliselt olulisi muutusi ei esinenud. Raske maksakahjustusega patsientide kohta (Child-Pugh C-klass) on väga vähe teavet.

Maksatursega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis oli tolvaptaani AUC raske (Child-Pugh C-klass) ja keskmise või mõõduka (Child-Pugh A- ja B-klass) maksakahjustusega patsientidel 3,1 korda ja 2,3 korda suurem kui tervetel uuringus osalejatel.

Neerukahjustus
Autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis olid tolvaptaani kontsentratsioonid suuremad kui tervetel uuringus osalejatel, sest neerufunktsioon langes alla eGFR taseme 60 ml/min/1,73 m^2. $eGFR_{CKD-EPI}$ vähenemine 72,2-lt 9,79-le (ml/min/1,73 m^2) oli seotud kogu keha kliirensi 32 % vähenemisega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.
Küülikutel täheldati teratogeensust annuste 1000 mg/kg ööpäevas manustamisel (2,6 korda suurem kontsentratsioon kui maksimaalse inimesele soovitatava annuse 120 mg ööpäevas manustamisel). Küülikutel annuste 300 mg/kg ööpäevas manustamisel (1,2 korda suurem kontsentratsioon kui maksimaalse inimesele soovitatava annuse 120 mg ööpäevas manustamisel) teratogeenseid toimeid ei täheldatud.
Rottide peri- ja postnataalses uuringus täheldati suure annuse 1000 mg/kg ööpäevas kasutamisel luustumise hilinemist ja järglaste kehamassi vähenemist.
Kahes rottide fertiilsuse uuringus täheldati toimeid vanemate põlvkonnal (toidu tarbimise ja kaaluiibe vähenemine, süljevool), kuid tolvaptaan ei kahjustanud isasloomade reproduktsioonivõimet ning toimeid loodetele ei täheldatud. Emasloomadel täheldati mõlemas uuringus innatsükli kõrvalekaldeid. Emasloomade reproduktsioonile avalduvate kõrvaltoimeteta tase (100 mg/kg ööpäevas) oli ligikaudu 4,4 korda suurem kontsentratsioon kui maksimaalse inimesele soovitatava annuse 120 mg ööpäevas manustamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Maisitärklis

Hüdroksüpropüültselluloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Indigokarmiin alumiiniumlakk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Jinarc 15 mg tabletid

7 või 28 tabletti PVC/alumiiniumfooliumist blistris

Jinarc 30 mg tabletid

7 või 28 tabletti PVC/alumiiniumfooliumist blistris

Jinarc 15 mg tabletid + Jinarc 45 mg tabletid

14 tabletti 1 PVC/alumiiniumfooliumist blistris 7 × 15 mg ja 7 × 45 mg tabletiga
28 tabletti 2 PVC/alumiiniumfooliumist blistris 7 × 15 mg ja 7 × 45 mg tabletiga
56 tabletti 4 PVC/alumiiniumfooliumist blistris 7 × 15 mg ja 7 × 45 mg tabletiga

14 tabletti 1 PVC/alumiiniumfooliumist blistris voldikpakendis 7 × 15 mg ja 7 × 45 mg tabletiga
28 tabletti 2 PVC/alumiiniumfooliumist blistris voldikpakendis 7 × 15 mg ja 7 × 45 mg tabletiga
56 tabletti 4 PVC/alumiiniumfooliumist blistris voldikpakendis 7 × 15 mg ja 7 × 45 mg tabletiga

Jinarc 30 mg tabletid + Jinarc 60 mg tabletid

14 tabletti 1 PVC/alumiiniumfooliumist blistris 7 × 30 mg ja 7 × 60 mg tabletiga
28 tabletti 2 PVC/alumiiniumfooliumist blistris 7 × 30 mg ja 7 × 60 mg tabletiga
56 tabletti 4 PVC/alumiiniumfooliumist blistris 7 × 30 mg ja 7 × 60 mg tabletiga

14 tabletti 1 PVC/alumiiniumfooliumist blistris voldikpakendis 7 × 30 mg ja 7 × 60 mg tabletiga
28 tabletti 2 PVC/alumiiniumfooliumist blistris voldikpakendis 7 × 30 mg ja 7 × 60 mg tabletiga
56 tabletti 4 PVC/alumiiniumfooliumist blistris voldikpakendis 7 × 30 mg ja 7 × 60 mg tabletiga

Jinarc 30 mg tabletid + Jinarc 90 mg tabletid

14 tabletti 1 PVC/alumiiniumfooliumist blistris 7 × 30 mg ja 7 × 90 mg tabletiga
28 tabletti 2 PVC/alumiiniumfooliumist blistris 7 × 30 mg ja 7 × 90 mg tabletiga
56 tabletti 4 PVC/alumiiniumfooliumist blistris 7 × 30 mg ja 7 × 90 mg tabletiga

14 tabletti 1 PVC/alumiiniumfooliumist blistris voldikpakendis 7 × 30 mg ja 7 × 90 mg tabletiga
28 tabletti 2 PVC/alumiiniumfooliumist blistris voldikpakendis 7 × 30 mg ja 7 × 90 mg tabletiga
56 tabletti 4 PVC/alumiiniumfooliumist blistris voldikpakendis 7 × 30 mg ja 7 × 90 mg tabletiga

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Jinarc 15 mg tabletid

EU/1/15/1000/001-002 (blister)

Jinarc 30 mg tabletid

EU/1/15/1000/003-004 (blister)

Jinarc 15 mg tabletid + Jinarc 45 mg tabletid

EU/1/15/1000/005-007 (blister)
EU/1/15/1000/014-016 (blister voldikpakendis)

Jinarc 30 mg tabletid + Jinarc 60 mg tabletid

EU/1/15/1000/008-010 (blister)
EU/1/15/1000/017-019 (blister voldikpakendis)

Jinarc 30 mg tabletid + Jinarc 90 mg tabletid

EU/1/15/1000/011-013 (blister)
EU/1/15/1000/020-022 (blister voldikpakendis)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. mai 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 3. aprill 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

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

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Jinarci turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama riigi pädeva ametiasutusega teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavitamiskanalid ja levitamisviisid. Müügiloa hoidja peab tagama kõikidele eeldatavalt JINARCi välja kirjutavatele ja/või kasutavatele tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele ligipääsu järgmisele teabepaketile või nende sellega varustamise
- arsti teabematerjal
- patsiendi teabepakett

Teavitusprogrammi eesmärk on tagada teadlikkus potentsiaalsest hepatotoksilisuse riskist ja anda juhiseid selle riski vähendamiseks ning rasedusest hoidumise tähtsusest enne ravi alustamist Jinarciga ja ravi ajal.

Arsti teabematerjal peab sisaldama:
- ravimi omaduste kokkuvõtet
- tervishoiutöötajate koolitusmaterjali

Tervishoiutöötajate koolitusmaterjal peab sisaldama järgmisi põhielemente
- Jinarci kasutamisega seotud hepatotoksilisuse risk
- rasedusest hoidumise tähtsus enne ravi Jinarciga ja ravi ajal

Patsiendi teabepakett peab sisaldama:
- pakendi infolehte
- patsiendi/hooldaja teabematerjali
- patsiendi hoiatuskaarti

Patsiendi/hooldaja teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:
- Jinarci kasutamisega seotud hepatotoksilisuse risk
- rasedusest hoidumise tähtsus enne ravi Jinarciga ja ravi ajal

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:
- maksale avalduva toksilisuse ja raske dehüdratsiooni tunnused või sümptomid
- nõuanded nende sümptomite tekkimise puhuks

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid.

Kirjeldus	**Kuupäev**
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring Jinarci kasutamisega seotud: • hepatotoksilisuse riskide uurimiseks. Peale selle peab uuring andma teavet: • Jinarciga ravitud patsientide raseduse tulemuste kohta • ravimi kasutustavade kohta, eelkõige müügiloata kasutamise ja üle 50 aasta vanustel patsientidel kasutamise kohta • Jinarci pikaajalise kasutamisega seotud kõrvaltoimete kohta Uuringu lõpparuande esitamise tähtaeg:	I kvartal 2025

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 15 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

7 tabletti
28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1000/001 (7 tabletti)
EU/1/15/1000/002 (28 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 15 mg tabletid
tolvaptaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

7 tabletti
28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1000/003 (7 tabletti)
EU/1/15/1000/004 (28 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid
tolvaptaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 15 mg tabletid
Jinarc 45 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 15 mg tablett sisaldab 15 mg tolvaptaani.
Üks 45 mg tablett sisaldab 45 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Üks 14 tabletiga pakend sisaldab:
7 × 15 mg tabletti ja 7 × 45 mg tabletti

Üks 28 tabletiga pakend sisaldab:
14 × 15 mg tabletti ja 14 × 45 mg tabletti

Üks 56 tabletiga pakend sisaldab:
28 × 15 mg tabletti ja 28 × 45 mg tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 15 mg tabletid
Jinarc 45 mg tabletid

tolvaptaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

✹
☾

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (blistrid voldikpakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 15 mg tabletid
Jinarc 45 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 15 mg tablett sisaldab 15 mg tolvaptaani.
Üks 45 mg tablett sisaldab 45 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Üks 14 tabletiga pakend sisaldab:
7 × 15 mg tabletti ja 7 × 45 mg tabletti voldikpakendis

Üks 28 tabletiga pakend sisaldab:
14 × 15 mg tabletti ja 14 × 45 mg tabletti voldikpakendis

Üks 56 tabletiga pakend sisaldab:
28 × 15 mg tabletti ja 28 × 45 mg tabletti voldikpakendis

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1000/014 (14 tabletti; 7 × 15 mg + 7 × 45 mg)
EU/1/15/1000/015 (28 tabletti; 14 × 15 mg + 14 × 45 mg)
EU/1/15/1000/016 (56 tabletti; 28 × 15 mg + 28 × 45 mg)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 15 mg tabletid
Jinarc 45 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 15 mg tablett sisaldab 15 mg tolvaptaani.
Üks 45 mg tablett sisaldab 45 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Üks 14 tabletiga pakend sisaldab:
7 × 15 mg tabletti ja 7 × 45 mg tabletti

Üks 28 tabletiga pakend sisaldab:
14 × 15 mg tabletti ja 14 × 45 mg tabletti

Üks 56 tabletiga pakend sisaldab:
28 × 15 mg tabletti ja 28 × 45 mg tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1000/014 (14 tabletti; 7 × 15 mg + 7 × 45 mg)
EU/1/15/1000/015 (28 tabletti; 14 × 15 mg + 14 × 45 mg)
EU/1/15/1000/016 (56 tabletti; 28 × 15 mg + 28 × 45 mg)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

✹
☾

E
T
K
N
R
L
P

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 60 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 30 mg tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
Üks 60 mg tablett sisaldab 60 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Üks 14 tabletiga pakend sisaldab:
7 × 30 mg tabletti ja 7 × 60 mg tabletti

Üks 28 tabletiga pakend sisaldab:
14 × 30 mg tabletti ja 14 × 60 mg tabletti

Üks 56 tabletiga pakend sisaldab:
28 × 30 mg tabletti ja 28 × 60 mg tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 60 mg tabletid

tolvaptaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

✹
☾

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (blistrid voldikpakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 60 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 30 mg tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
Üks 60 mg tablett sisaldab 60 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Üks 14 tabletiga pakend sisaldab:
7 × 30 mg tabletti ja 7 × 60 mg tabletti voldikpakendis

Üks 28 tabletiga pakend sisaldab:
14 × 30 mg tabletti ja 14 × 60 mg tabletti voldikpakendis

Üks 56 tabletiga pakend sisaldab:
28 × 30 mg tabletti ja 28 × 60 mg tabletti voldikpakendis

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1000/017 (14 tabletti; 7 × 30 mg + 7 × 60 mg)
EU/1/15/1000/018 (28 tabletti; 14 × 30 mg + 14 × 60 mg)
EU/1/15/1000/019 (56 tabletti; 28 × 30 mg + 28 × 60 mg)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 60 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 30 mg tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
Üks 60 mg tablett sisaldab 60 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Üks 14 tabletiga pakend sisaldab:
7 × 30 mg tabletti ja 7 × 60 mg tabletti

Üks 28 tabletiga pakend sisaldab:
14 × 30 mg tabletti ja 14 × 60 mg tabletti

Üks 56 tabletiga pakend sisaldab:
28 × 30 mg tabletti ja 28 × 60 mg tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1000/017 (14 tabletti; 7 × 30 mg + 7 × 60 mg)
EU/1/15/1000/018 (28 tabletti; 14 × 30 mg + 14 × 60 mg)
EU/1/15/1000/019 (56 tabletti; 28 × 30 mg + 28 × 60 mg)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

✹
☾

E
T
K
N
R
L
P

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 90 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 30 mg tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
Üks 90 mg tablett sisaldab 90 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Üks 14 tabletiga pakend sisaldab:
7 × 30 mg tabletti ja 7 × 90 mg tabletti

Üks 28 tabletiga pakend sisaldab:
14 × 30 mg tabletti ja 14 × 90 mg tabletti

Üks 56 tabletiga pakend sisaldab:
28 × 30 mg tabletti ja 28 × 90 mg tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 90 mg tabletid

tolvaptaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

✹
☾

E
T
K
N
R
L
P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (blistrid voldikpakendis)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 90 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 30 mg tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
Üks 90 mg tablett sisaldab 90 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Üks 14 tabletiga pakend sisaldab:
7 × 30 mg tabletti ja 7 × 90 mg tabletti voldikpakendis

Üks 28 tabletiga pakend sisaldab:
14 × 30 mg tabletti ja 14 × 90 mg tabletti voldikpakendis

Üks 56 tabletiga pakend sisaldab:
28 × 30 mg tabletti ja 28 × 90 mg tabletti voldikpakendis

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1000/020 (14 tabletti; 7 × 30 mg + 7 × 90 mg)
EU/1/15/1000/021 (28 tabletti; 14 × 30 mg + 14 × 90 mg)
EU/1/15/1000/022 (56 tabletti; 28 × 30 mg + 28 × 90 mg)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 90 mg tabletid

tolvaptaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 30 mg tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
Üks 90 mg tablett sisaldab 90 mg tolvaptaani.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett

Üks 14 tabletiga pakend sisaldab:
7 × 30 mg tabletti ja 7 × 90 mg tabletti

Üks 28 tabletiga pakend sisaldab:
14 × 30 mg tabletti ja 14 × 90 mg tabletti

Üks 56 tabletiga pakend sisaldab:
28 × 30 mg tabletti ja 28 × 90 mg tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
Mitte närida.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1000/020 (14 tabletti; 7 × 30 mg + 7 × 90 mg)
EU/1/15/1000/021 (28 tabletti; 14 × 30 mg + 14 × 90 mg)
EU/1/15/1000/022 (56 tabletti; 28 × 30 mg + 28 × 90 mg)

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

✹
☾

E
T
K
N
R
L
P

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Jinarc 15 mg tabletid
Jinarc 30 mg tabletid
Jinarc 45 mg tabletid
Jinarc 60 mg tabletid
Jinarc 90 mg tabletid
tolvaptaan

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

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

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Jinarc ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jinarci võtmist
3. Kuidas Jinarci võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jinarci säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jinarc ja milleks seda kasutatakse

Jinarc sisaldab toimeainena tolvaptaani, mis blokeerib vasopressiini toimet – see on hormoon, mis osaleb autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega patsientidel tsüstide moodustumises neerudes. Jinarc aeglustab vasopressiini blokeerimise teel neerudes tsüstide arenemist autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaigusega patsientidel, vähendab haiguse sümptomeid ja suurendab uriini eritumist.

Jinarc on ravim, mida kasutatakse autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse raviks. See haigus põhjustab vedelikuga täitunud tsüstide tekkimist neerudes, mis avaldavad survet ümbritsevatele kudedele ja halvendavad neerufunktsiooni, mis võib põhjustada neerupuudulikkust. Jinarci kasutatakse autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse raviks täiskasvanutel, kellel on 1. kuni 4. astme krooniline neeruhaigus, mis kiiresti progresseerub.

2. Mida on vaja teada enne Jinarci võtmist

Jinarci ei tohi võtta
- kui olete tolvaptaani või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline või kui olete allergiline bensasepiini või bensasepiini derivaatide suhtes (nt benasepriil, konivaptaan, fenoldopaami mesülaat või mirtasapiin);
- kui teile on öeldud, et teie veres on tõusnud maksaensüümide tase, mis ei võimalda ravi tolvaptaaniga;
- kuid teie neerud ei tööta (puudub uriinieritus);
- kui teil on seisund, millega kaasneb väga väike veremaht (nt raske dehüdratsioon või verejooks);
- kui teil on seisund, mis suurendab teie vere naatriumitaset;

- kui te ei taju janutunnet;
- kui olete rase;
- kui imetate last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Jinarci võtmist pidage nõu oma arstiga:
- kui teil on maksahaigus;
- kui te ei saa juua piisavalt vett (vt allpool "Piisav vee joomine") või peate oma vedelikutarbimist piirama;
- kui teil on raskusi urineerimisega (nt suurenenud eesnääre);
- kui teil on liiga kõrge või liiga madal vere naatriumisisaldus;
- kui teil on varem tekkinud allergiline reaktsioon bensasepiini, tolvaptaani või teiste bensasepiini derivaatide (nt benasepriil, konivaptaan, fenoldopaani mesülaat või mirtasapiin) või selle ravimi muude koostisainete suhtes (loetletud lõigus 6);
- kui teil on diabeet;
- kui teile on öeldud, et teil on veres kõrge kusihappe tase (keemiline aine, mis võib kutsuda esile podagrahooge);
- kui teil on kaugelearenenud neeruhaigus.

See ravim võib põhjustada maksatalitluse häireid. Seetõttu teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad võimalikele maksahäiretele viitavad nähud, näiteks:
- iiveldus
- oksendamine
- palavik
- väsimus
- isutus
- kõhuvalu
- tume uriin
- kollatõbi (naha või silmade kollaseks muutumine)
- nahakihelus
- gripilaadne sündroom (liigese- ja lihasevalu koos palavikuga)

Ravi ajal selle ravimiga määrab arst teile iga kuu vereproove, et kontrollida muutusi teie maksa talitluses.

Piisav vee joomine

See ravim põhjustab veekaotust, sest suurendab teil uriini eritumist. See veekaotus võib tekitada selliseid kõrvaltoimeid nagu suukuivus ja janu või veelgi raskemaid kõrvaltoimeid nagu neeruhäired (vt lõik 4). Seetõttu on tähtis, et teile oleks vesi kättesaadav ning et janu tundes saaksite juua piisavalt. Enne magamaminekut peate jooma 1 või 2 klaasi vett, isegi kui te ei tunne janu, ja peate jooma vett ka pärast öösel urineerimist. Eriti ettevaatlik tuleb olla, kui teil on piisavat vedelikutarbimist vähendav haigus või suurenenud vedelikukaotuse risk, näiteks oksendamise või kõhulahtisuse korral. Suurenenud uriinierituse tõttu on ka tähtis olla alati tualeti lähedal.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit lastele ja noorukitele (alla 18 aasta vanuses), sest selle kasutamist neil vanuserühmadel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Jinarc
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Järgmised ravimid võivad tugevdada Jinarci toimet:
- amprenaviir, atasanaviir, darunaviir/ritonaviir ja fosamprenaviir (kasutatakse HIV/AIDS-i raviks);
- aprepitant (kasutatakse keemiaravi korral iivelduse ja oksendamise ennetamiseks);

- krisotiniib ja imatiniib (kasutatakse vähiraviks);
- ketokonasool, flukonasool või itrakonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks);
- makroliidantibiootikumid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin;
- verapamiil (kasutatakse südamehaiguste ja kõrge vererõhu raviks);
- tsiprofloksatsiin (antibiootikum);
- diltiaseem (kasutatakse kõrge vererõhu ja rindkerevalu raviks).

Järgmised ravimid võivad vähendada Jinarci toimet:
- fenütoiin või karbamasepiin (kasutatakse epilepsia raviks);
- rifampitsiin, rifabutiin või rifapentiin (kasutatakse tuberkuloosi raviks);
- naistepuna (traditsiooniline taimne ravim kerge masenduse ja kerge ärevuse leevendamiseks).

Jinarc võib tugevdada järgmiste ravimite toimet:
- digoksiin (kasutatakse südame rütmihäirete ja südamepuudulikkuse raviks);
- dabigatraan (kasutatakse vere vedeldamiseks);
- sulfasalasiin (kasutatakse põletikulise soolehaiguse või reumatoidartriidi raviks);
- metformiin (kasutatakse diabeedi raviks).

Jinarc võib vähendada järgmiste ravimite toimet;
- vasopressiini analoogid, nagu desmopressiin (kasutatakse vere hüübimisfaktorite sisalduse suurendamiseks või uriinierituse või voodimärgamise vähendamiseks).

Need ravimid võivad mõjutada Jinarci või Jinarc võib neid mõjutada:
- diureetikumid (kasutatakse teie uriini eritumise suurendamiseks). Koos Jinarciga kasutamisel võivad need suurendada veekaotusest tulenevate kõrvaltoimete riski või põhjustada neeruhäireid;
- diureetikumid või muud kõrge vererõhu ravimid. Koos Jinarciga kasutamisel võivad need suurendada vererõhu languse ohtu istumast tõustes või lamamast tõustes;
- ravimid, mis suurendavad teie vere naatriumisisaldust või sisaldavad palju soola (nt vees lahustuvad tabletid ja seedehäirete ravimid). Need võivad tugevdada Jinarci toimet. See võib põhjustada teie vere liiga suurt naatriumisisaldust.

Teil võidakse siiski lubada kasutada neid ravimeid koos Jinarciga. Teie arst otsustab, mis teile sobib.

Jinarc koos toidu ja joogiga
Ärge jooge selle ravimi võtmise ajal greibimahla.

Rasedus ja imetamine
Ärge kasutage seda ravimit raseduse ega imetamise ajal.

Fertiilses eas naised peavad selle ravimi kasutamise ajal kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Mõni inimene võib tunda pärast Jinarci saamist pearinglust, nõrkust või väsimust. Sel juhul ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu ega masinaid.

Jinarc sisaldab laktoosi
Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Jinarci võtta

Jinarci võib välja kirjutada ainult autosoom-dominantse polütsüstilise neeruhaiguse ravile spetsialiseerunud arst. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Annus

Jinarci ööpäevane annus on jagatud kaheks annuseks, millest üks on suurem ja teine väiksem. Suurem annus tuleb võtta hommikul ärgates, vähemalt 30 minutit enne hommikusööki. Väiksem annus võetakse 8 tundi hiljem.

Annuste kombinatsioonid on järgmised:
45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg
90 mg + 30 mg

Teie ravi alustatakse tavaliselt annusega 45 mg hommikul ja 15 mg 8 tundi hiljem. Teie arst võib seejärel teie annust järk-järgult suurendada maksimaalselt kombinatsioonini 90 mg ärgates ja 30 mg 8 tundi hiljem. Sobivaima annuse saamiseks kontrollib teie arst regulaarselt, kui hästi te määratud annust talute. Peate alati võtma suurimat talutavat annusekombinatsiooni, mille teie arst on määranud.

Kui võtate ka teisi ravimeid, mis võivad Jinarci toimet tugevdada, võite saada väiksemaid annuseid. Sel juhul võib arst määrata teile Jinarci tabletid, mis sisaldavad 30 mg või 15 mg tolvaptaani ja mida tuleb võtta üks kord ööpäevas hommikul.

Manustamisviis

Neelake tabletid alla ilma närimata, koos klaasitäie veega.
Hommikune annus tuleb võtta vähemalt 30 minutit enne hommikusööki. Päeva teise annuse võib manustada koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Jinarci rohkem, kui ette nähtud
Kui olete võtnud teile määratud annusest rohkem tablette, **jooge palju vett ja võtke kohe ühendust oma arstiga või pöörduge kohalikku haiglasse**. Pidage meeles võtta ravimi pakend kaasa, et oleks selge, millist ravimit olete võtnud. Kui võtate suurema annuse päeva lõpu poole, võib osutuda vajalikuks käia öösel sagedamini tualetis.

Kui te unustate Jinarci võtta
Kui te unustate ravimit võtta, peate võtma annuse samal päeval, niipea kui see meelde tuleb. Kui jätate oma tabletid ühel päeval võtmata, võtke järgmisel päeval oma tavaline annus. **ÄRGE** võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Jinarci võtmise
Kui te lõpetate selle ravimi võtmise, võivad teie neerutsüstid kasvada sama kiiresti kui enne ravi alustamist Jinarciga. Seetõttu võite katkestada selle ravimi võtmise ainult sel juhul, kui märkate kõrvaltoimeid, mis vajavad kiiret arstiabi (vt lõik 4), või kui saate oma arstilt sellise juhise.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui märkate järgmisi kõrvaltoimeid, võite vajada kiiresti meditsiinilist abi. Järgmistel juhtudel katkestage Jinarci võtmine ja pöörduge kohe arsti poole või lähimasse haiglasse:
- raskused urineerimisel;
- näo, huulte või keele turse, kihelus, generaliseerunud lööve või raske vilistav hingamine või õhupuudus (allergilise reaktsiooni sümptomid).

Jinarc võib põhjustada maksa talitlushäireid
Selliste sümptomite tekkimisel nagu iiveldus, oksendamine, palavik, väsimus, isutus, kõhuvalu, tume uriin, kollatõbi (naha või silmade kollaseks muutumine), nahakihelus või liigese- ja lihasevalu koos palavikuga, võtke ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)
- janu (vajadus juua ülemäära vett)
- peavalu
- pearinglus
- kõhulahtisus
- suukuivus
- suurenenud urineerimisvajadus, öine urineerimisvajadus või sagedam urineerimisvajadus
- väsimus

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)
- organismi vedelikupuudus
- kõrge naatriumi, kusihappe ja veresuhkru tase
- vähenenud söögiisu
- maitsetundlikkuse muutused
- podagra
- unehäired
- minestamine
- südamepekslemine
- õhupuudus
- kõhuvalu
- täistunne, paisumistunne või ebamugavustunne maos
- kõhukinnisus
- kõrvetised
- maksatalitluse häired
- nahakuivus
- lööve
- sügelus
- nõgestõbi
- liigesevalu
- lihasspasmid
- lihasvalu
- üldine nõrkustunne
- maksaensüümide taseme tõus veres
- kaalulangus
- kaalutõus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)
- vere bilirubiinitaseme (naha või silmade kollaseks muutumist põhjustav aine) tõus

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
- allergilised reaktsioonid (vt eespool)
- generaliseerunud lööve

- äge maksapuudulikkus (ÄMP)
- kreatiinfosfokinaasi (ensüüm, mis mõõdab lihaste ja südame funktsiooni) taseme suurenemine veres

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

5. Kuidas Jinarci säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, voldikpakendil ja blistril pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jinarc sisaldab

- Toimeaine on tolvaptaan.
  Üks Jinarc 15 mg tablett sisaldab 15 mg tolvaptaani.
  Üks Jinarc 30 mg tablett sisaldab 30 mg tolvaptaani.
  Üks Jinarc 45 mg tablett sisaldab 45 mg tolvaptaani.
  Üks Jinarc 60 mg tablett sisaldab 60 mg tolvaptaani.
  Üks Jinarc 90 mg tablett sisaldab 90 mg tolvaptaani.

- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2), maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, indigokarmiin alumiiniumlakk.

Kuidas Jinarc välja näeb ja pakendi sisu

Jinarci erineva tugevusega tablettidel on erinev kuju ja pimetrükk:
15 mg tablett: sinine, kolmnurkne, ühel küljel pimetrükis „OTSUKA” ja „15”.
30 mg tablett: sinine, ümmargune, ühel küljel pimetrükis „OTSUKA” ja „30”.
45 mg tablett: sinine, nelinurkne, ühel küljel pimetrükis „OTSUKA” ja „45”.
60 mg tablett: sinine, modifitseeritud ristküliku kujuline, ühel küljel pimetrükis „OTSUKA” ja „60”.
90 mg tablett: sinine, viisnurkne, ühel küljel pimetrükis „OTSUKA” ja „90”.

Teie ravimit turustatakse järgmise suurusega pakendites:

Jinarc 15 mg tabletid: pakendid, milles on 7 tabletti või 28 tabletti

Jinarc 30 mg tabletid: pakendid, milles on 7 tabletti või 28 tabletti

Jinarc 45 mg tabletid + *Jinarc 15 mg tabletid*: pakendid (blistrid koos voldikpakendiga või ilma), milles on
14 tabletti (7 suurema tugevusega tabletti + 7 väiksema tugevusega tabletti),
28 tabletti (14 suurema tugevusega tabletti + 14 väiksema tugevusega tabletti) või

56 tabletti (28 suurema tugevusega tabletti + 28 väiksema tugevusega tabletti).

Jinarc 60 mg tabletid + *Jinarc 30 mg tabletid*: pakendid (blistrid koos voldikpakendiga või ilma), milles on
14 tabletti (7 suurema tugevusega tabletti + 7 väiksema tugevusega tabletti),
28 tabletti (14 suurema tugevusega tabletti + 14 väiksema tugevusega tabletti) või
56 tabletti (28 suurema tugevusega tabletti + 28 väiksema tugevusega tabletti).

Jinarc 90 mg tabletid + *Jinarc 30 mg tabletid*: pakendid (blistrid koos voldikpakendiga või ilma), milles on
14 tabletti (7 suurema tugevusega tabletti + 7 väiksema tugevusega tabletti),
28 tabletti (14 suurema tugevusega tabletti + 14 väiksema tugevusega tabletti) või
56 tabletti (28 suurema tugevusega tabletti + 28 väiksema tugevusega tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Holland

Tootja

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

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

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

België/Belgique/Belgien
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Тел: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland
Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Malta
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Nederland
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ελλάδα
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

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

France
Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

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

Κύπρος
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom (Northern Ireland)
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tolvaptaani (näidustatud täiskasvanutel, kellel on autosoom-dominantne polütsüstiline neeruhaigus (ADPKD)) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Kirjanduses olemasolevate andmete põhjal, mis käsitlevad kreatiinfosfokinaasi (CPK) taseme suurenemise riski, spontaansete teadete põhjal, sealhulgas mõnel juhul lähedase ajalise seosega ja reaktsiooni taandumist ravi ärajätmisel (dechallenge positive), peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost tolvaptaani (näidustatud täiskasvanutel, kellel on autosoom-dominantne polütsüstiline neeruhaigus (ADPKD)) ja kreatiinfosfokinaasi taseme suurenemise vahel vähemalt põhjuslikuks võimaluseks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et tolvaptaani sisaldavate ravimite (näidustatud täiskasvanutel, kellel on ADPKD) teavet tuleks vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovituse, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovituse alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Tolvaptaani (näidustatud täiskasvanutel, kellel on autosoom-dominantne polütsüstiline neeruhaigus (ADPKD)) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et tolvaptaani (näidustatud täiskasvanutel, kellel on autosoom-dominantne polütsüstiline neeruhaigus (ADPKD)) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovitab muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.