

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jinarc 15 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Jinarc 30 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Jinarc 45 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 45 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Jinarc 60 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 60 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Jinarc 90 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 90 mg tolvaptaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Jinarc 15 mg tabletit

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

Jinarc 30 mg tabletit

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

Jinarc 45 mg tabletit

Sininen, neliönmuotoinen (sivu 6,8 mm, pitempi lävistäjä 8,2 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”45”.

Jinarc 60 mg tabletit

Sininen, muunnetun suorakulmion muotoinen (pitempi lävistäjä 9,9 mm, lyhyempi lävistäjä 5,6 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”60”.

Jinarc 90 mg tabletit

Sininen, viisikulmion muotoinen (pitempi lävistäjä 9,7 mm, lyhyempi lävistäjä 9,5 mm), lievästi kupera, toisella puolella merkinnät ”OTSUKA” ja ”90”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Jinarc on tarkoitettu hidastamaan vallitsevasti periytyvän autosomaalisen munuaisten monirakkulataudin (ADPKD) aiheuttamaa kystien muodostumisen ja munuaisten vajaatoiminnan etenemistä aikuisilla, joilla on krooninen munuaistauti (CKD). Hoito aloitetaan kroonisen munuaistaudin vaiheessa 1–4 sellaisille potilaille, joilla on näyttöä taudin nopeasta etenemisestä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

Annostitraus

Tolvaptaanin aloitusannostus on 60 mg/vrk, joka jaetaan kahteen annokseen: 45 mg + 15 mg (45 mg otetaan herätessä ennen aamupalaa ja 15 mg otetaan 8 tuntia myöhemmin). Tolvaptaanin aloitusannosta suurennetaan 90 mg:aan/vrk kahteen annokseen jaettuna (60 mg + 30 mg) ja sitten sietokyvyn mukaan tolvaptaanin tavoiteannokseen 120 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna (90 mg + 30 mg). Annosten suurentamisen välissä on oltava vähintään viikko. Annostitraus on tehtävä varovaisesti niin, ettei suuria annoksia siedetä huonosti liian nopean annoksen suurentamisen takia. Annoksia voidaan pienentää sietokyvyn mukaan. Ylläpitoannoksena käytetään suurinta siedettyä tolvaptaaniannosta.

Annostitrauksen tarkoituksena on estää vasopressiinin toimintaa munuaisten V2-reseptorissa mahdollisimman täydellisesti ja tasaisesti ylläpitäen samalla hyväksyttävää nestetasapainoa (ks. kohta 4.4).

Vasopressiinin eston riittävyttä suositellaan seurattavan mittaamalla virtsan osmolaliteettia. Plasman osmolaliteetin tai seerumin natriumpitoisuuden seuranta (plasman osmolariteetin laskemiseksi) ja/tai

kehon painon seuranta säännöllisin väliajoin on harkittava. Näin voidaan seurata elimistön kuivumisriskiä, joka johtuu tolvaptaanin nesteen erittymistä lisäävistä vaikutuksista, jos potilas ei nauti riittävästi vettä.

Jinarc-valmisteen turvallisuutta ja tehoa vaiheen 5 kroonisessa munuaistaudissa ei ole tutkittu, ja siksi tolvaptaanihoito on lopetettava, jos munuaisten vajaatoiminta etenee vaiheen 5 krooniseksi munuaistaudiksi (ks. kohta 4.4).

Hoito on keskeytettävä, jos potilas ei pysty juomaan tai veden saanti on rajallista (ks. kohta 4.4).

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

Annoksen muuttaminen vahvoja CYP3A:n estäjiä käyttäville potilaille

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

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

Annoksen muuttaminen keskivahvoja CYP3A:n estäjiä käyttäville potilaille

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

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

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

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Ikääntymisellä ei ole vaikutusta tolvaptaanin pitoisuuksiin plasmassa. Tolvaptaanin turvallisuutta ja tehokkuutta koskevia tietoja yli 55-vuotiaiden ADPKD-potilaiden hoidossa on vain vähän saatavilla (ks. kohta 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Kliinisiä tutkimuksia potilaista, joiden glomerulusten suodatusnopeuden arvot ovat alle 10 ml/min tai jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole tehty. Maksavaurion riski voi suurentua, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] < 20); näitä potilaita on seurattava tarkkaan maksatoksisuuden varalta. Varhaisen vaiheen 4 kroonista munuaistautia sairastavista potilaista on vähemmän tietoja kuin vaiheen 1, 2 tai 3 potilaista (ks. kohta 5.1). Myöhäisen vaiheen 4

kroonista munuaistautia sairastavia potilaita (eGFR-arvo < 25 ml/min/1,73 m²) koskevia tietoja on vain vähän saatavilla. Tietoja ei ole saatavana potilaista, joilla on vaiheen 5 krooninen munuaistauti. Tolvaptaanin hoito on lopetettava, mikäli munuaisten vajaatoiminta etenee kroonisen munuaistaudin vaiheeseen 5 (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit pitää niellä pureskelematta veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Idiosynkraattinen maksatoksisuus

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

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

ADPKD-potilaille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa maksasoluvauriot (joiden merkinä pidettiin ALAT-arvon suurenemista > 3×ULN) alkoivat 3–14 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Suurentuneet arvot korjautuivat, ja ALAT-arvo palasi tasolle < 3×ULN 1–4 kuukauden

kuluessa. Vaikka nämä samanaikaisesti suurentuneet arvot korjautuivat, kun tolvaptaani lopetettiin viivyttämättä, ne viittaavat merkittävän maksavaurion mahdollisuuteen. Muiden lääkevalmisteiden aiheuttamiin samankaltaisiin muutoksiin on yhdistetty palautumattoman ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion mahdollisuus (ks. kohta 4.8).

Hoitavan lääkärin on noudatettava täysin alla vaadittuja turvatoimia.

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

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

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

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

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

Suosituksukset pysyväälle lopettamiselle:

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

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

Nesteen saatavuus

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

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

Elimistön kuivuminen

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

Virtsan virtauseste

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

Neste- ja elektrolyyttitasapaino

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

Pitkäaikaisen hoidon aikana elektrolyyttejä on seurattava vähintään kolmen kuukauden välein.

Seerumin natriumpitoisuuden poikkeavuudet

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

Anafylaksia

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

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

Diabetes mellitus

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

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

Virtsahappopitoisuuden suureneminen

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

Tolvaptaanin vaikutus glomerulusten suodatusnopeuteen (GFR)

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

Krooninen munuaistauti

Tietoja Jinarc-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta myöhäisen vaiheen 4 munuaistautia sairastavilla potilailla (eGFR-arvo < 25 ml/min/1,73 m²) on vain vähän saatavilla. Tietoja ei ole saatavana potilaista, joilla on vaiheen 5 krooninen munuaistauti. Tolvaptaanihoito on lopetettava, mikäli munuaisten vajaatoiminta etenee vaiheen 5 krooniseksi munuaistaudiksi.

Laktoosi

Jinarc sisältää laktoosia apuaineena. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tolvaptaanin farmakokinetiikkaan

CYP3A:n estäjät

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

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

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

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

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

CYP3A:n induktorit

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

Seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden samanaikainen anto

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

Diureetit

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

Tolvaptaanin vaikutus muiden valmisteiden farmakokinetiikkaan

CYP3A:n substraattit

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

Kuljettajaproteiinien substraattit

P-glykoproteiinin substraattit: *In vitro*-tutkimukset osoittavat, että tolvaptaani on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja kilpaileva estäjä. Digoksiinin pitoisuudet vakaassa tilassa ovat suurentuneet (huippupitoisuus plasmassa [C_{max}] 1,3-kertainen ja plasman pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala annosteluvälin aikana [AUC_t] 1,2-kertainen), kun sitä on annettu samanaikaisesti useiden, kerran vuorokaudessa annettujen 60 mg:n tolvaptaaniannosten kanssa. Digoksiinia tai muita terapeuttiselta leveydeltään kapeita P-gp:n substraatteja (esim. dabigatraani) saavia potilaita on siksi hoidettava varovaisesti ja tarkkailtava liiallisten vaikutusten havaitsemiseksi, jos he saavat samanaikaisesti tolvaptaania.

OATP1B1/OAT3/BCRP ja OCT1: *In vitro*-tutkimukset viittaavat siihen, että tolvaptaani tai sen oksobutyrihappometaboliitti saattaa pystyä estämään OATP1B1-, OAT3-, BCRP- ja OCT1-kuljettajaproteiineja. Tolvaptaanin (90 mg) samanaikainen anto BCRP:n substraatti rosuvastatiinin (5 mg) kanssa suurensi rosuvastatiinin C_{max} -arvoa 54 % ja AUC_t -arvoa 69 %. Jos BCRP:n substraatteja (esim. sulfasalatsiini) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, potilaita on hoidettava varovaisesti ja arvioitava näiden lääkevalmisteiden liiallisten vaikutusten varalta.

Rosuvastatiinin (OATP1B1:n substraatti) tai furosemidin (OAT3:n substraatti) anto terveille koehenkilöille, joiden oksobutyrihappometaboliitin (OATP1B1:n ja OAT3:n estäjä) pitoisuudet

plasmassa olivat suurentuneet, ei muuttanut rosuvastatiinin tai furosemidin farmakokinetiikkaa merkittävästi. Tolvaptaanin vaiheen 3 avaintutkimuksessa yleisesti käytetyt statiinit (esim. rosuvastatiini ja pitavastatiini) ovat OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatteja. Haittavaikutusprofiilissa ei kuitenkaan havaittu eroa, kun tolvaptaania tutkittiin ADPKD:n hoidossa vaiheen 3 avaintutkimuksessa. Jos OCT1:n substraatteja (esim. metformiini) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, potilaita on hoidettava varovaisesti ja arvioitava näiden lääkevalmisteiden liiallisten vaikutusten varalta.

Diureetit tai muut kuin diureettiset verenpainelääkkeet

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

Vasopressiinin analogien samanaikainen anto

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

Tupakointi ja alkoholi

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tolvaptaanin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoja tai tietoa on saatavana vain vähän. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Jinarc-valmisteiden käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

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

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tolvaptaani ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet tolvaptaanin erittyvän rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Jinarcin käyttö rintaruokinnan aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Farmakodynaamisesti ennustettavat ja yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat jano, runsasvirtaisuus, yövirtaisuus ja tiheävirtaisuus, joita ilmeni vastaavasti noin 55 %:lla, 38 %:lla, 29 %:lla ja 23 %:lla potilaista. Tolvaptaniin on lisäksi yhdistetty idiosynkraattinen veren alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT; 4,4 %) ja aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT; 3,1 %) suureneminen ja harvoissa tapauksissa samanaikaisesti esiintyvä kokonaisbilirubiiniarvon (Bil; 0,2 %) suureneminen.

Haittavaikutustaulukko

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

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja yleisyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen sokki Yleistynyt ihottuma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Polydipsia	Elimistön kuivuminen Hypernatremia Ruokahalun väheneminen Hyperurikemia Hyperglykemia Kihti		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus		
Hermosto	Päänsärky Huimaus	Makuhäiriö Pyörtyminen		
Sydän		Sydämen tykyttely		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dyspnea		
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Suun kuivuminen	Vatsakipu Vatsan turvotus Ummetus Dyspepsia Ruokatorven refluksitauti		
Maksa ja sappi		Poikkeava maksan toiminta		Akuutti maksan vajaatoiminta ¹

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis		Kuiva iho Ihottuma Kutina Nokkosihottuma		
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Nivelkipu Lihas-kouristukset Lihaskipu		
Munuaiset ja virtsatiet	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä Tiheävirtsausuus Runsasvirtsausuus			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus Jano	Voimattomuus		
Tutkimukset		Alaniiniaminotransferaasipitoisuuden suurentuminen Aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden suurentuminen Painonlasku Painonnousu	Bilirubiinipitoisuuden suurentuminen	

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Laboratoriotulokset

ADPKD-potilaille tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin ALAT-arvon suurenemista (> 3 × viitearvojen yläraja [ULN]) 4,4 %:lla (42/958) tolvaptaania saaneista ja 1,0 %:lla (5/484) lumevalmistetta saaneista potilaista, kun taas ASAT-arvon suurenemista (> 3×ULN) havaittiin 3,1 %:lla (30/958) tolvaptaania saaneista ja 0,8 %:lla (4/484) lumelääkettä saaneista potilaista. Kahdella (2/957; 0,2 %) tolvaptaanihoitoa saaneella potilaalla ja lisäksi jatkovaiheen avoimessa tutkimuksessa kolmannella potilaalla ilmeni maksaentsyymiarvojen suurenemista (> 3×ULN) ja samanaikaista Bil-arvojen suurenemista (> 2×ULN).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuhoon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

ADPKD:n hoitoon tarkoitettujen tolvaptaanitablettien kliinisen kehitysohjelman ensisijaisena huomion kohteena on yksi vaiheen 3 monikansallinen, satunnaistettu, lumekontrolloitu avaintutkimus, jossa suun kautta annettua ja kahteen annokseen jaetun tolvaptaanin (titrattuna 60–120 mg/vrk) pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa verrattiin lumevalmisteeseen 1 445 ADPKD:ta sairastavan aikuispotilaan hoidossa.

Kaiken kaikkiaan 14 kliinistä tutkimusta koskien tolvaptaanin ADPKD:n hoidossa on tehty ympäri maailman: kahdeksan tutkimusta Yhdysvalloissa, yksi Alankomaissa, kolme Japanissa, yksi Koreassa ja yksi monikansallinen vaiheen 3 avaintutkimus.

Vaiheen 3 avaintutkimukseen (TEMPO 3:4, 156-04-251) osallistui tutkittavia 129 tutkimuskeskuksesta Pohjois- ja Etelä-Amerikasta, Japanista, Euroopasta ja muista maista. Tämän tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida tolvaptaanin pitkäaikaista tehoa ADPKD:n hoidossa vertaamalla tolvaptaanihoitoa saaneiden potilaiden munuaisten kokonaistilavuuden muutosta (normalisoitu prosenteiksi, %) lumehoitoa saaneiden vastaavaan muutokseen. Tässä tutkimuksessa yhteensä 1 445 aikuispotilasta (iältään 18- – 50-vuotiaita), joilla oli näyttöä nopeasti etenevästä, varhaisvaiheen ADPKD:stä (täyttivät modifioidut Ravinen kriteerit, munuaisten kokonaistilavuus ≥ 750 ml, laskennallinen kreatiniinipuhdistuma ≥ 60 ml/min), satunnaistettiin 2:1 saamaan joko tolvaptaani- tai lumehoitoa. Potilaita hoidettiin enintään kolmen vuoden ajan.

Tolvaptaaniryhmä (n = 961) ja lumevalmisteryhmä (n = 484) olivat samankaltaisia sukupuolten suhteen, ja ryhmien keski-ikä oli 39 vuotta. Sisäänottokriteereiden mukaan valittiin potilaita, joilla oli lähtötilanteessa näyttöä varhaisvaiheen etenevästä taudista. Lähtötilanteessa potilaiden keskimääräinen laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli 82 ml/min/1,73 m² (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* -kaava, CKD-EPI) ja keskimääräinen munuaisten kokonaistilavuus 1 692 ml (pituuteen suhteutettuna 972 ml/m). 79 %:lla potilaista oli korkea verenpaine. Noin 35 %:lla potilaista oli vaiheen 1 krooninen munuaistauti, 48 %:lla vaiheen 2 krooninen munuaistauti ja 17 %:lla vaiheen 3 krooninen munuaistauti (eGFR_{CKD-EPI}). Vaikka näistä kriteereistä oli hyötyä tutkimuspopulaation rikastuttamiselle potilailla, joilla oli nopeasti etenevä tauti, osituskriteereihin (ikä, munuaisten kokonaistilavuus, GFR, albuminuria, korkea verenpaine) perustuvat alaryhmäanalyysit osoittivat, että tällaisten riskitekijöiden esiintyminen nuoremmalla iällä ennusti nopeammin etenevää tautia.

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

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

- 1) munuaistoiminnan heikkeneminen (määritelmänä jatkuva [toistui vähintään 2 viikon aikana] 25 %:n pieneneminen seerumin kreatiniinipitoisuuden käänteisluvussa hoidon aikana [titrausvaiheen lopusta viimeiseen hoitokäyntiin])
- 2) kliinisesti merkittävä munuaiskipu (määritelmänä sairausloman, erittäin voimakkaiden huumaavien tai antinosiseptiivisten kipulääkkeiden, radiologisten tai kirurgisten interventoiden tarve)
- 3) korkean verenpaineen paheneminen
- 4) albuminurian paheneminen.

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

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

TEMPO 4:4 on avoin jatkotutkimus, jossa oli mukana 871 TEMPO 3:4 -tutkimuksen päättäneitä tutkittavaa 106 tutkimuskeskuksesta 13 maassa. Tutkimuksessa arvioitiin tolvaptaanin vaikutusta

turvallisuuteen, munuaisten kokonaistilavuuteen ja eGFR-arvoihin tutkittavilla, jotka saivat 5 vuotta aktiivista hoitoa (aikaisin hoidetut) verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin lumevalmisteella 3 vuotta ja jotka siirtyivät sen jälkeen aktiiviseen hoitoon 2 vuodeksi (viiveellä hoidetut).

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

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

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

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

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

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

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

Niiden satunnaistettujen tutkittavien osalta, joiden eGFR-arvo oli 41 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI -kaava) ja historiallinen TKV-arvo, joka oli saatavilla 318 tutkittavalla (23 %:lla), oli keskimäärin 2 026 ml. Noin 5 %:lla tutkittavista eGFR-arvo oli 60 ml/min/1,73 m² tai enemmän (CKD:n vaihe 2), 75 %:lla alle 60 ja enemmän kuin 30 ml/min/1,73 m² (CKD:n vaihe 3) ja 20 %:lla alle 30 mutta enemmän kuin 15 ml/min/1,73 m² (CKD:n vaihe 4). CKD:n vaihe 3 voidaan edelleen jakaa vaiheeseen 3a 30 %, (eGFR-arvo 45 ml/min/1,73 m² – alle 60 ml/min/1,73 m²) ja vaiheeseen 3b 45 %, (eGFR-arvo 30–45 ml/min/1,73 m²).

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

Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien kroonisen munuaistaudin vaiheen mukaisessa alaryhmäanalyysissä hoitovaikutukset lumelääkkeeseen verrattuna olivat samankaltaisia ja yhdenmukaisia lähtötilanteessa vaiheissa 2, 3a, 3b ja varhaisessa vaiheessa 4 (eGFR-arvo $25\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) olleilla tutkittavilla.

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tolvaptaanin käytöstä munuaisten monirakkulataudissa hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

puoliintumisaika on noin 8 tuntia ja tolvaptaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/epälineaarisuus

Suun kautta annettujen kerta-annosten jälkeen C_{max} -arvot suurenlivat vähemmän kuin suhteessa annokseen annoksilla 30 mg – 240 mg ja tasaantuivat sitten annoksilla 240 mg – 480 mg. AUC-arvo suureni lineaarisesti.

Usean 300 mg:n annoksen (suun kautta kerran vuorokaudessa) jälkeen tolvaptaanialtistus suureni vain 6,4-kertaiseksi 30 mg:n annokseen verrattuna. Kun tolvaptania annettiin ADPKD-potilaille 30 mg/vrk, 60 mg/vrk ja 120 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna, tolvaptaanialtistus (AUC) suureni lineaarisesti.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Ikä

Ikä ei vaikuta merkittävästi tolvaptaanin puhdistumaan.

Maksan vajaatoiminta

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

ADPKD-potilailla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tolvaptaanipitoisuudet olivat suurempia terveisiin koehenkilöihin verrattuna, kun munuaistoiminta heikkeni alle eGFR-arvon 60 ml/min/1,73 m². eGFR_{CKD-EPI}-arvon pienenemiseen 72,2:sta 9,79:ään (ml/min/1,73 m²) yhdistettiin 32 %:n alenema elimistön kokonaispuhdistumassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kaniineilla havaittiin teratogeenisiä vaikutuksia, kun niille annettiin 1 000 mg/kg/vrk (2,6-kertainen altistus ihmisille suositellulla enimmäisannoksella 120 mg/vrk). Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu kaniineilla annoksella 300 mg/kg/vrk (1,2-kertainen altistus ihmisille suositellulla enimmäisannoksella 120 mg/vrk).

Rotilla tehdyissä peri- ja postnataalitutkimuksissa todettiin viivästynyttä luutumista ja poikasten pienentyntä ruumiinpainoa suurilla 1 000 mg/kg vuorokausiannoksilla.

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

Naaraiden lisääntymisen kannalta haitaton annos (NOAEL-taso) (100 mg/kg/vrk) vastasi noin 4,4-kertaista altistusta ihmisille suositeltuun enimmäisannokseen 120 mg/vrk nähden.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Maissitärkkelys
Hydroksipropyyliselluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Indigokarmiini alumiinilakka

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Jinarc 15 mg tabletit

7 tai 28 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa

Jinarc 30 mg tabletit

7 tai 28 tablettia PVC/alumiiniläpipainopakkauksessa

Jinarc 15 mg tabletit + Jinarc 45 mg tabletit

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

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

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 60 mg tabletit

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

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

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 90 mg tabletit

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Jinarc 15 mg tabletit

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

Jinarc 30 mg tabletit

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

Jinarc 15 mg tabletit + Jinarc 45 mg tabletit

EU/1/15/1000/005-007 (läpipainopakkaus)
EU/1/15/1000/014-016 (läpipainopakkaus taitettavassa levyssä olevassa)

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 60 mg tabletit

EU/1/15/1000/008-010 (läpipainopakkaus)
EU/1/15/1000/017-019 (läpipainopakkaus taitettavassa levyssä olevassa)

Jinarc 30 mg tabletit + Jinarc 90 mg tabletit

EU/1/15/1000/011-013 (läpipainopakkaus)
EU/1/15/1000/020-022 (läpipainopakkaus taitettavassa levyssä olevassa)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. toukokuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. huhtikuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

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

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

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

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

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

Lääkärin koulutusmateriaalin tulee sisältää:

- valmisteyhteenvetö
- terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalin.

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalin on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:

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

Potilaan tietopaketin tulee sisältää:

- pakkausselosteen
- potilaan/hoitajan koulutusmateriaalin
- potilaskortin.

Potilaan/hoitajan koulutusmateriaalin on sisällettävä seuraavat keskeiset viestit:

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

Potilaskortin on sisällettävä seuraavat keskeiset viestit:

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

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS) Jinarcin käyttöön liittyvien</p> <ul style="list-style-type: none"> • maksatoksisuuden riskien tutkimiseksi. <p>Tutkimuksen on lisäksi annettava tietoja</p> <ul style="list-style-type: none"> • raskauden lopputuloksista Jinarc-hoitoa saaneilla potilailla • valmisteen käyttömallista, erityisesti muussa kuin käyttöaiheen mukaisessa käytössä ja yli 50-vuotiailla potilailla • Jinarcin pitkäaikaiseen käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista. <p>Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava viimeistään:</p>	<p>1. neljännes 2025</p>

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 15 mg tabletit

tolvaptani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

7 tablettia

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jinarc 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 15 mg tabletit

tolvaptaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit

tolvaptani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

7 tablettia

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jinarc 30 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit

tolvaptaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 15 mg tabletit
Jinarc 45 mg tabletit

tolvaptaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Yksi 14 tabletin pakkaus sisältää:
7 × 15 mg tablettia ja 7 × 45 mg tablettia

Yksi 28 tabletin pakkaus sisältää:
14 × 15 mg tablettia ja 14 × 45 mg tablettia

Yksi 56 tabletin pakkaus sisältää:
28 × 15 mg tablettia ja 28 × 45 mg tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 15 mg tabletit

Jinarc 45 mg tabletit

tolvaptaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

*

☾

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (läpipainopakkaukset taittavassa levyssä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 15 mg tabletit
Jinarc 45 mg tabletit

tolvaptani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Yksi 14 tabletin pakkaus sisältää:
7 × 15 mg tablettia ja 7 × 45 mg tablettia taittavassa levyssä

Yksi 28 tabletin pakkaus sisältää:
14 × 15 mg tablettia ja 14 × 45 mg tablettia taittavassa levyssä

Yksi 56 tabletin pakkaus sisältää:
28 × 15 mg tablettia ja 28 × 45 mg tablettia taittavassa levyssä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITETTAVA LEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 15 mg tabletit
Jinarc 45 mg tabletit

tolvaptaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Yksi 14 tabletin pakkaus sisältää:
7 × 15 mg tablettia ja 7 × 45 mg tablettia

Yksi 28 tabletin pakkaus sisältää:
14 × 15 mg tablettia ja 14 × 45 mg tablettia

Yksi 56 tabletin pakkaus sisältää:
28 × 15 mg tablettia ja 28 × 45 mg tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

*
C

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jinarc 15 mg

Jinarc 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit
Jinarc 60 mg tabletit

tolvaptaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Yksi 14 tabletin pakkaus sisältää:
7 × 30 mg tablettia ja 7 × 60 mg tablettia

Yksi 28 tabletin pakkaus sisältää:
14 × 30 mg tablettia ja 14 × 60 mg tablettia

Yksi 56 tabletin pakkaus sisältää:
28 × 30 mg tablettia ja 28 × 60 mg tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit

Jinarc 60 mg tabletit

tolvaptaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

*

©

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (läpipainopakkaukset taittavassa levyssä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit
Jinarc 60 mg tabletit

tolvaptaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Yksi 14 tabletin pakkaus sisältää:
7 × 30 mg tablettia ja 7 × 60 mg tablettia taittavassa levyssä

Yksi 28 tabletin pakkaus sisältää:
14 × 30 mg tablettia ja 14 × 60 mg tablettia taittavassa levyssä

Yksi 56 tabletin pakkaus sisältää:
28 × 30 mg tablettia ja 28 × 60 mg tablettia taittavassa levyssä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITETTAVA LEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit
Jinarc 60 mg tabletit

tolvaptaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Yksi 14 tabletin pakkaus sisältää:
7 × 30 mg tablettia ja 7 × 60 mg tablettia

Yksi 28 tabletin pakkaus sisältää:
14 × 30 mg tablettia ja 14 × 60 mg tablettia

Yksi 56 tabletin pakkaus sisältää:
28 × 30 mg tablettia ja 28 × 60 mg tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

*
C

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jinarc 30 mg

Jinarc 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit
Jinarc 90 mg tabletit

tolvaptaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Yksi 14 tabletin pakkaus sisältää:
7 × 30 mg tablettia ja 7 × 90 mg tablettia

Yksi 28 tabletin pakkaus sisältää:
14 × 30 mg tablettia ja 14 × 90 mg tablettia

Yksi 56 tabletin pakkaus sisältää:
28 × 30 mg tablettia ja 28 × 90 mg tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit

Jinarc 90 mg tabletit

tolvaptaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

*

©

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS (läpipainopakkaukset taittavassa levyssä)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit
Jinarc 90 mg tabletit

tolvaptani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Yksi 14 tabletin pakkaus sisältää:
7 × 30 mg tablettia ja 7 × 90 mg tablettia taittavassa levyssä

Yksi 28 tabletin pakkaus sisältää:
14 × 30 mg tablettia ja 14 × 90 mg tablettia taittavassa levyssä

Yksi 56 tabletin pakkaus sisältää:
28 × 30 mg tablettia ja 28 × 90 mg tablettia taittavassa levyssä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TAITETTAVA LEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jinarc 30 mg tabletit
Jinarc 90 mg tabletit

tolvaptaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Yksi 14 tabletin pakkaus sisältää:
7 × 30 mg tablettia ja 7 × 90 mg tablettia

Yksi 28 tabletin pakkaus sisältää:
14 × 30 mg tablettia ja 14 × 90 mg tablettia

Yksi 56 tabletin pakkaus sisältää:
28 × 30 mg tablettia ja 28 × 90 mg tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Älä pureskele.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

*
C

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jinarc 30 mg

Jinarc 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Jinarc on ja mihin sitä käytetään

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

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jinarc-valmistetta

Älä ota Jinarc-valmistetta

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

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Jinarc-valmistetta.

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

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

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

Tällä lääkkeellä toteutettavan hoidon aikana lääkäri järjestää kuukausittaiset verikokeet maksatoiminnan muutosten tarkistamiseksi.

Riittävä veden juominen

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

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai nuorille (alle 18-vuotiaille), koska sitä ei ole tutkittu näissä ikäryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja Jinarc

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

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä Jinarc-valmisteen vaikutusta:

- amprenaviiri, atatsanaviiri, darunaviiri/ritonaviiri ja fosamprenaviiri (käytetään HIV:n/AIDS:in hoidossa)
- aprepitantti (käytetään pahoinvoinnin ja oksentelun estämiseen solunsalpaajahoidossa)
- krittosinibi ja imatinibi (käytetään syövän hoidossa)
- ketokonatsoli, flukonatsoli tai itrakonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoidossa)
- makrolidiantibiootit kuten erytromysiini tai klaritromysiini
- verapamiili (käytetään sydänsairauksien ja verenpainetaudin hoidossa)
- siprofloksasiini (antibiootti)
- diltiatseemi (käytetään verenpainetaudin ja rintakivun hoidossa).

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää Jinarc-valmisteen vaikutusta:

- fenytoiini tai karbamatsepiini (käytetään epilepsian hoidossa)
- rifampisiini, rifabutiini tai rifapentiini (käytetään tuberkuloosin hoidossa)
- mäkikuisma (perinteinen rohdos lievän alakuloisuuden ja lievän ahdistuneisuuden lievittämiseen).

Jinarc voi lisätä seuraavien lääkkeiden vaikutusta:

- digoksiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden ja sydämen vajaatoiminnan hoidossa)
- dabigatraani (käytetään verenohennukseen)
- sulfasalatsiini (käytetään tulehduksellisen suolistosairauden tai nivelreuman hoidossa)
- metformiini (käytetään diabeteksen hoidossa).

Jinarc voi vähentää seuraavien lääkkeiden vaikutusta:

- vasopressiini-analogit kuten desmopressiini (käytetään veren hyytymistekijöiden lisäämiseen tai virtsanerityksen tai yökastelun hillitsemiseen).

Nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Jinarc-valmisteseen tai Jinarc voi vaikuttaa niihin:

- nesteenpoistolääkkeet (virtsanerityksen lisäämiseen). Ne voivat yhdessä Jinarc-valmisteen kanssa otettuna lisätä nestehukasta johtuvien haittavaikutusten riskiä tai saattavat aiheuttaa munuaisvaivoja.
- verenpainetaudin hoitoon tarkoitettuja nesteenpoistolääkkeitä tai muut lääkkeet. Ne voivat Jinarc-valmisteen kanssa otettuina suurentaa alhaisen verenpaineen riskiä, kun nouset seisomaan istuma- tai makuuasennosta.
- lääkkeet, jotka suurentavat veren natriumpitoisuutta tai jotka sisältävät runsaasti suolaa (esim. veteen liukenevat tabletit ja ruoansulatuslääkkeet). Ne voivat voimistaa Jinarcin vaikutusta. Riskinä on, että tämä voi johtaa liian suureen veren natriumpitoisuuteen.

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

Jinarc ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tämän lääkkeen kanssa.

Raskaus ja imetys

Älä käytä tätä lääkettä, jos olet raskaana tai imetät.

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Jinarc sisältää laktoosia

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

3. Miten Jinarc-valmistetta otetaan

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

Annos

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

Annosyhdistelmät ovat seuraavat:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

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

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

Antotapa

Niele tabletit pureskelematta veden kanssa.

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

Jos otat enemmän Jinarc-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Jinarc-valmistetta

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

Jos lopetat Jinarc-valmisteen oton

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Vakavat haittavaikutukset:

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

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

Jinarc voi heikentää maksan toimintaa.

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

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli yhdellä potilaalla kymmenestä)

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

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- elimistön kuivuminen
- kohonnut natrium-, virtsahappo- ja verensokeriarvot
- ruokahalun väheneminen
- makuaistin muutokset
- kihti
- univaikeudet
- pyörtyminen
- sydämen hakkaaminen
- hengenahdistus
- vatskipu
- täyteyden tai turvotuksen tunne tai epämiellyttävä tunne vatsassa
- ummetus

- närästys
- maksan toiminnan poikkeavuudet
- kuiva iho
- ihottuma
- kutina
- nokkosihottuma
- nivelkipu
- lihaskouristukset
- lihaskipu
- yleinen heikotus
- veren maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen
- laihtuminen
- lihominen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Jinarc-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jinarc sisältää

- Vaikuttava aine on tolvaptaani.
Yksi Jinarc 15 mg tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.
Yksi Jinarc 30 mg tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.
Yksi Jinarc 45 mg tabletti sisältää 45 mg tolvaptaania.
Yksi Jinarc 60 mg tabletti sisältää 60 mg tolvaptaania.

Yksi Jinarc 90 mg tabletti sisältää 90 mg tolvaptaania.

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Erivahvuiset Jinarc-tabletit ovat muodoltaan ja merkinnältään erilaisia:

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

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

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

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

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

Lääke toimitetaan seuraavina pakkauskokoina:

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

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

Jinarc 45 mg tabletit + Jinarc 15 mg tabletit: pakkaukset (taitettavassa levyssä olevat tai ilman taitettavaa levyä toimitettavat läpipainopakkaukset), jotka sisältävät
14 tablettia (7 vahvempaa tablettia + 7 miedompaa tablettia),
28 tablettia (14 vahvempaa tablettia + 14 miedompaa tablettia) tai
56 tablettia (28 vahvempaa tablettia + 28 miedompaa tablettia).

Jinarc 60 mg tabletit + Jinarc 30 mg tabletit: pakkaukset (taitettavassa levyssä olevat tai ilman taitettavaa levyä toimitettavat läpipainopakkaukset), jotka sisältävät
14 tablettia (7 vahvempaa tablettia + 7 miedompaa tablettia),
28 tablettia (14 vahvempaa tablettia + 14 miedompaa tablettia) tai
56 tablettia (28 vahvempaa tablettia + 28 miedompaa tablettia).

Jinarc 90 mg tabletit + Jinarc 30 mg tabletit: pakkaukset (taitettavassa levyssä olevat tai ilman taitettavaa levyä toimitettavat läpipainopakkaukset), jotka sisältävät
14 tablettia (7 vahvempaa tablettia + 7 miedompaa tablettia),
28 tablettia (14 vahvempaa tablettia + 14 miedompaa tablettia) tai
56 tablettia (28 vahvempaa tablettia + 28 miedompaa tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

MYYNTELUVAN HALTIJA

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

Valmistaja

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

Irlanti

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical 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

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

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

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

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.
Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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