

Jinarc-valmisteen (tolvaptaani) riskinhallintasuunnitelman (RMP) yhteenveto

Tämä on Jinarc-valmisteen riskinhallintasuunnitelman (RMP) yhteenveto. Siinä esitetään toimenpiteet, joiden avulla varmistetaan, että Jinarc-valmisteen käyttö on mahdollisimman turvallista. Lisätietoa riskinhallintasuunnitelmien yhteenvedoista, ks. [täältä](#).

Tätä riskinhallintasuunnitelman yhteenvetoa tulisi lukea yhdessä Jinarc-valmistetta koskevan Euroopan julkisen arviointilausunnon (EPAR) yhteenvedon ja Jinarc-valmisteen valmistetietojen kanssa. Nämä ovat saatavissa [Jinarc-valmisteen EPAR-sivulta](#).

Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Jinarc on lääke, jota käytetään vallitsevasti periytyvää autosomaalista munuaisten monirakkulatautia sairastavien aikuispotilaiden hoitoon. Tämä on perinnöllinen sairaus, jossa munuasiin muodostuu lukuisia nesteen täyttymiä kystia, mikä lopulta vaikuttaa munuaisten toimintaan ja voi aiheuttaa munuaisten toiminnan pettämisen. Sairauden oireet kehittyvät yleensä 20–50 vuoden iässä, ja niihin kuuluvat korkea verenpaineen kohoaminen ja virtsatietulehduksesta tai munuaiskivistä johtuva kipu. Noin 45–70 % potilaista kärsii munuaisten vajaatoiminnasta 65 ikävuoteen mennessä.

Munuaisten monirakkulatautia sairastaa yli 12,5 miljoonaa ihmistä ympäri maailman. Taudin aiheuttaa geenivika, ja se on useimmissa tapauksissa autosomaalisesti vallitseva. Tämä tarkoittaa sitä, että henkilö voi saada taudin, vaikka he perisivät viallisen geenin vain toiselta vanhemmalta. Tautiin sairastuu miehiä ja naisia tasapuolisesti, ja sitä esiintyy kaikissa etnisissä ryhmissä.

Yhteenveto hoidon hyödyistä

Jinarc sisältää vaikuttavana aineena tolvaptaania. Tolvaptaani estää vasopressiinin toimintaa. Tämä on hormoni, joka säätelee elimistön vesi- ja natriumpitoisuutta, ja sen oletetaan aiheuttavan nesteen täyttämien kystien muodostumisen vallitsevasti periytyvässä autosomaalisessa munuaisten monirakkulataudissa.

Jinarc-valmisteen osoitettiin hidastavan kystien muodostumista päätutkimuksessa. Siihen osallistui 1 445 vallitsevasti periytyvää autosomaalista munuaisten monirakkulatautia sairastavaa aikuispotilasta, joilla oli nopeasti etenevä tauti mutta normaali tai kohtalaisesti heikentynyt munuaistoiminta. Tutkimuksessa Jinarc-valmistetta verrattiin lumevalmisteseen (näennäishoitoon), ja tärkeimpänä tehon mittarina oli munuaisten koon muutos 3 hoitovuoden jälkeen (kystista johtuvan turvotuksen mittaaminen). Lumevalmistetta saaneiden potilaiden munuaisten kokonaissuurentuma oli 18,8 %, kun taas Jinarc-valmistetta saaneiden suurentuma oli 9,6 %.

Hoidon vaikutukset olivat suurimmillaan ensimmäisenä vuotena.

Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Jinarc-valmisteen päätutkimukseen osallistui aikuispotilaita, joilla oli normaali tai kohtalaisesti heikentynyt munuaistoiminta. On vain vähän tietoa Jinarc-valmisteen tehosta hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta.

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Liiallinen nestehukka (vähentynyt nestetilavuus ja elimistön kuivuminen)	Nestehukka johtuu tolvaptaanin (Jinarc-valmisteen vaikuttavan aineen) tunnetusta vaikutuksesta, joka auttaa elimistöä poistamaan nestettä. Liiallista nestehukkaa, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan, esiintyi useammin tolvaptaania 15–60 mg saaneilla potilailla (3,2 %) kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (2,4 %). Liiallisen nestehukan oireita ovat mm. jano, suun kuivuminen, matala verenpaine ja huimaus.	Potilaita on tarkkailtava huolellisesti liiallisen nestehukan varalta ja heitä on kehotettava juomaan runsaasti nestettä Jinarc-hoidon aikana. Liiallisessa nestehukassa lääkäri voi keskeyttää hoidon tai pienentää Jinarc-annosta ja pyytää potilasta nauttimaan enemmän nesteitä. Jinarc-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaalla on suurentunut nestehukan riski (esim. oksentelu- tai ripulitapauksessa).
Liiallisesta nestehukasta johtuvat munuaisvaivat (elimistön kuivumiseen liittyvä munuaisten vajaatoiminta)	On mahdollista, että liiallinen nestehukka voi aiheuttaa vakavan munuaisten toimintahäiriön tolvaptaania saavilla potilailla, jotka eivät juo tarpeeksi. Kliinisissä tutkimuksissa tällaisia vakavia tapahtumia esiintyi kuitenkin yhtä paljon tolvaptaania saaneilla potilailla (5,0 %) ja lumevalmistetta saaneilla potilailla (5,7 %).	Potilaita on kehotettava juomaan runsaasti nestettä elimistön kuivumisen välttämiseksi. Elimistön kuivuessa tai munuaisten vajaatoiminnan ilmetessä Jinarc-annosta ja/tai muiden nesteiden poistumista virtsaan lisäävien lääkkeiden (nesteidenpoistolääkkeiden) annosta on pienennettävä tai hoito keskeytettävä.
Veren suolapitoisuuden (natriumpitoisuuden) liian nopea suureneminen voi johtaa vakavaan aivoihin kohdistuvaan haittavaikutukseen (nopea seerumin natriumpitoisuuden kasvu ja sen neurologiset jälkiseuraukset)	Jinarc voi suurentaa veren natriumpitoisuutta. Jos Jinarc-valmistetta käytävällä potilaalla on matala natriumpitoisuus (hyponatremia), joka suurenee liian nopeasti, seurauksena voi olla aivojen turvotus, joka voi johtaa aivopaineeseen ja hermojen myeliinikatoon (kun hermojen ympärillä oleva suojatuppi vaurioituu) tietyillä aivojen alueella. Tämä voi teoreettisesti johtaa vakaviin haittavaikutuksiin, kuten kouristuskohtauksiin, tajunnan menetykseen ja kuolemaan.	Tämä riski voidaan estää määrittämällä veren natriumpitoisuus ennen hoitoa ja säännöllisesti sen aikana ja muuttamalla asianmukaisesti annosta, jotta vältetään veren natriumpitoisuuden nopea kasvu potilailla, joilla on matala natriumpitoisuus. Jinarc-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on hypernatremia (suurentunut veren natriumpitoisuus).
Kohonnut verensokeri ja diabetes (hyperglykemia ja diabetes mellitus)	Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu yleisesti (yli yhdellä potilaalla sadasta) verensokeripitoisuuden kohoamista Jinarc-valmistetta saaneilla potilailla.	Koska Jinarc voi suurentaa verensokeripitoisuutta, Jinarc-valmistetta on käytettävä varoen diabetespotilaiden hoidossa, varsinkin jos potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva tyyppin 2 diabetes.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Suurentunut veren virtsahappopitoisuus (hyperurikemia)	Suurentunut veren virtsahappopitoisuus on Jinarc-valmisteen yleinen haittavaikutus (yli yhdellä potilaalla sadasta). Suurentunut veren virtsahappopitoisuus voi johtaa nivelten kipeytymiseen ja	Lääkärin on määritettävä veren virtsahappopitoisuus ennen hoidon aloittamista ja sitä on seurattava huolellisesti hoidon aikana.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	turvotukseen (kihti).	
Veren kaliumpitoisuuden suureneminen (hyperkalemia), joka voi johtaa sydänrytmin muutoksiin (sydämen rytmihäiriöihin) sydänpotilailla	Tolvaptaanin aiheuttama nestehukka voi johtaa veren kaliumpitoisuuden suurenemiseen, joka teoriassa voi puolestaan aiheuttaa häiriöitä sydänrytmissä, erityisesti tietyissä sydänsairauksissa. Kaliumpitoisuuden suureneminen oli yleinen haittavaikutus Samsca-valmisteen (tolvaptania sisältävä lääke, jota käytetään matalan natriumpitoisuuden hoitoon) kliinisissä tutkimuksissa.	Veren kaliumpitoisuuden huolellinen seuranta ja asianmukaiset hoitotoimet tarvittaessa.
Suurentunut veren suolapitoisuus (natriumpitoisuus) (hypernatremia)	Tolvaptaanin aiheuttama nestehukka voi johtaa veren suolapitoisuuden (natriumpitoisuuden) suurenemiseen (hypernatremiaan).	Jinarc-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on suurentunut veren natriumpitoisuus. Lääkärin on seurattava natriumpitoisuutta ja varmistettava, että potilaalla on vettä saatavilla ja että hän pystyy juomaan riittävästi sitä. Jos potilas ei pysty juomaan, nesteiden anto lääkärin valvonnassa on tarpeen.
Maksavaurio	Kliinisessä päätutkimuksessa, jossa tutkittiin vallitsevasti periytyvää autosomaalista munuaisten monirakkulatautia sairastavia potilaita, maksaentsyymien pitoisuuden suurenemista esiintyi enemmän Jinarc-valmistetta saaneilla potilailla kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla. Näiden entsyymien pitoisuuden suureneminen voi olla merkki maksavauriosta. Kolmessa tapauksessa ilmeni vakava maksavaurio. Maksaentsyymipitoisuudet normalisoituivat 1–4 kuukauden kuluessa Jinarc-hoidon lopettamisesta, eikä niihin liittynyt maksan vajaatoimintaa (kun maksa lakkaa toimimasta) tai muita pysyviä maksavaurioita.	Potilaan maksan toiminta on tarkistettava verikokein ennen Jinarc-hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain 18 kuukauden ajan ja sitten kolmen kuukauden välein. Jos havaitaan merkittävää maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista määrättyjen kriteerien mukaisesti tai jos potilaalla on maksavaurioon viittaavia oireita (esim. väsymystä, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja oksentelua, vatsakipua tai kipua kylkiluiden alla, kutinaa, virtsan tummuutta, vaaleita ulosteita ja ihon ja silmien keltaisuutta), Jinarc-hoito on lopetettava.
Suurentunut veren tolvaptaanipitoisuus, kun Jinarc-valmistetta otetaan yhdessä tiettyjen lääkkeiden (esim. ketokonatsolin, makrolidiantibioottien, diltiatseemin) tai greippimehun kanssa, sillä nämä heikentävät tiettyjen tolvaptaanin hajottamisesta (metaboliasta) vastaavien maksaentsyymien (CYP3A4) toimintaa	Tolvaptania hajottavat (metaboloivat) maksan CYP3A4-entsyymit. Tietyt lääkkeet (CYP3A:n estäjät), kuten ketokonatsoli, makrolidiantibiootit ja diltiatseemi, estävät näiden entsyymien toimintaa. Jos niitä otetaan yhdessä Jinarc-valmisteen kanssa, ne voivat suurentaa tolvaptaanipitoisuutta veressä ja siten voimistaa sen vaikutuksia.	Jinarc-annosta on pienennettävä potilaille, jotka ottavat samanaikaisesti keskivahvoja tai vahvoja CYP3A:n estäjiä.
Pienentynyt veren	Tolvaptania hajottavat	Varovaisuutta on noudatettava, jos

Riski	Mitä tiedetään	Enkäistävyys
tolvaptaanipitoisuus, kun Jinarc-valmistetta otetaan yhdessä tiettyjen lääkkeiden (esim. barbituraattien, rifampisiinin) kanssa, sillä nämä voimistavat tiettyjen tolvaptaanin hajottamisesta (metaboliasta) vastaavien maksaentsyymien (CYP3A4) toimintaa	(metaboloivat) maksan CYP3A4-entsyymit. Tietty lääkkeet (CYP3A:n indusoijat), kuten barbituraatit ja rifampisiini, voimistavat näiden entsyymien toimintaa. Jos niitä otetaan yhdessä Jinarc-valmisteen kanssa, ne voivat pienentää tolvaptaanipitoisuutta veressä. Veren tolvaptaanipitoisuus on pienentynyt jopa 85 % rifampisiinin käytön jälkeen. Jinarc-valmisteen käyttö rifampisiinin tai muiden tolvaptaanin metaboliaa voimistavien lääkkeiden kanssa voi johtaa siihen, ettei Jinarc toimi kunnolla.	Jinarc-valmistetta otetaan yhdessä CYP3A:n indusoijien kanssa, sillä ne voimistavat tolvaptaanin hajoamista.
Suurentunut veren kaliumpitoisuus, jos tolvaptaania käytetään yhdessä muiden kaliumpitoisuutta suurentavien lääkkeiden kanssa (hyperkalemia)	Kliinisissä tutkimuksissa hyperkalemiapotilaiden (potilaiden, joilla oli suurentunut veren kaliumpitoisuus) määrä oli hieman suurempi, kun tolvaptaania otettiin yhdessä muiden kaliumpitoisuutta suurentavien lääkkeiden (aldosteroniantagonistien, angiotensiinikonvertaasin estäjien, angiotensiinireseptorin salpaajien) kanssa. Tämä ei kuitenkaan johtanut haittatapahtumien, kuten sydämen rytmihäiriöiden tai sydänpysähdyksen, määrän suurenemiseen.	Veren kaliumpitoisuuden ja potilaan nauttimien nestemäärien tarkka seuranta.
Jinarc voi heikentää verenvuodon ehkäisyyn tai hillitsemiseen tarkoitettujen lääkkeiden, kuten desmopressiinin, tehoa	Jinarc estää vasopressiinihormonin toimintaa. Tämä hormoni vaikuttaa verisuonissa vapauttaen veren hyytymisessä tarvittavia aineita. Tietty verenvuotosairauksien lääkkeet (kuten desmopressiini) toimivat samalla tavoin vasopressiinin kanssa verisuonissa, ja niiden teho voi heikentä, jos potilas ottaa myös Jinarc-valmistetta.	Ei ole suositeltavaa käyttää Jinarc-valmistetta yhdessä desmopressiinin tai samankaltaisten vasopressiinianalogien kanssa.
Diureettien (nesteenoistolääkkeiden) käyttö Jinarc-valmisteen kanssa, johtaa liialliseen nestehukkaan ja munuaistoiminnan heikkenemiseen (elimistön kuivuminen ja munuaisten vajaatoiminta)	Diureetit, samoin kuin Jinarc, lisäävät virtsaan erittyvän nesteen määrää. Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä, on mahdollista, että liian paljon nestettä poistuu elimistöstä (elimistön kuivuminen), mikä voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on jo munuaisongelmia, jotka eivät pysty juomaan tarpeeksi vettä tai joilla on jo nestehukka.	Jinarc-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on jo nestevajaus (vähentynyt nestetilavuus). Potilaita on kehoitettava juomaan runsaasti vettä Jinarc-hoidon aikana. Jos potilaalla on elimistön kuivumisen tai munuaisten vajaatoiminnan merkkejä, asianmukaisesti toimiin on ryhdyttävä. Näitä voivat olla Jinarc- ja/tai diureettihoidon keskeyttäminen.
Vaikea allerginen reaktio (anafylaksia)	Samsca-valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmennyt yksi vaikean allergisen reaktion tapaus, jonka syynä oli mahdollisesti Samsca-valmiste; Samsca- tai Jinarc-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ei ole esiintynyt vaikeita allergisia reaktioita.	Jos Jinarc-hoidon aikana ilmenee vaikea allerginen reaktio, hoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito aloitettava. Potilaat, joiden tiedetään tai epäillään olevan yliherkkiä tolvaptaanille tai jollekin apuaineelle, eivät saa ottaa Jinarc-

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		valmistetta.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Virtsaumpi, jos potilaalla on virtsan virtauseste (esim. potilaat, joilla on suurentunut eturauhanen tai muu virtsasairaus) (akuutti virtsaumpi)	Jos potilaalla on virtsan virtauseste, kuten suurentunut eturauhanen tai muu virtsasairaus, lisääntynyt virtsaaminen voi potentiaalisesti aiheuttaa nesteen takaisinvirtauksen aluksi virtsarakkoon ja pitkittyneenä virtsarakosta ylempiin virtsateihin. Kliinisissä tutkimuksissa virtsaamiskyvyttömiä potilaiden määrä oli kuitenkin sama tolvaptaania ja lumevalmistetta saaneiden kesken, joten toistaiseksi tämä on potentiaalinen riski.
Veren hyytymistäipumuksen ja aivohalvauksen suurentunut riski sydänpotilailla (veren lisääntynyt hyytymistäipumus, aivohalvaus)	Tolvaptaani estää vasopressiinihormonin toiminnan, mikä voi vuorostaan johtaa vasopressiiniipitoisuuden vähäiseen suurenemiseen elimistössä. Koska vasopressiini toimii myös hyytymistä edistävissä verisuonissa (verihutaleissa), tämä voi johtaa hyytymien muodostumiseen verisuonissa (tromboosi) ja aivohalvaukseen. Kliinisissä tutkimuksissa ei esiintynyt verihyytymistä johtuvien haittavaikutusten, kuten sydänkohtausten, määrän lisääntymistä tolvaptaanihoitoa saaneissa ryhmissä, joten toistaiseksi tämä on potentiaalinen riski.
Allergiset ihoreaktiot	Kaiken kaikkiaan kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettujen allergisten ihoreaktioiden määrä oli vähäinen ja samankaltainen tolvaptaania ja lumevalmistetta saaneiden kesken.
Näkökykyyn vaikuttava silmänpaineen kohoaminen tai silmähermon (näköhermon) vaurio (kohonnut silmänpaine tai glaukooma)	Kliininen tutkimus osoitti, että tolvaptaanin ottaminen voi johtaa veren vasopressiinihormonin pitoisuuden vähäiseen suurenemiseen. Tämä hormoni voi aktivoita tiettyjä proteiineja silmässä, mikä voi vuorostaan suurentaa silmänpainetta (kohonnut silmänpaine). Kohonnut silmänpaine voi vaurioittaa silmähermoa (näköhermoa) johtaen silmänsairauteen, joka voi vaikuttaa näkökykyyn. Teoriassa tolvaptaani voi potentiaalisesti aiheuttaa näitä tapahtumia, mutta ei ole suoraa näyttöä, että tolvaptaani olisi aiheuttanut tällaisia tapahtumia kliinisissä tutkimuksissa.
Suurentunut aivohalvausriski, kun Jinarc-valmistetta annetaan yhdessä varfariinin ja verihutaleiden toimintaa estävien lääkkeiden kanssa	Samsca-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat sydämen vajaatoimintaa, ilmeni hieman enemmän aivohalvauksia potilailla, jotka olivat ottaneet tolvaptaania yhdessä varfariinin ja verihutaleiden toimintaa estävien lääkkeiden (hyyttymisenestolääkkeiden) kanssa. Aivohalvausten määrä ei lisääntynyt potilailla, jotka ottivat pelkästään tolvaptaania ja varfariinia tai pelkästään tolvaptaania ja verihutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä. Erityiset tutkimukset eivät ole myöskään osoittaneet merkittävää yhteisvaikutusta varfariinin ja tolvaptaanin välillä. Tällä hetkellä ajatellaan, että aivohalvausten määrän vähäinen suureneminen käytettäessä yhdessä tolvaptaania, varfariinia ja verihutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä on sattumalöydös pikemmin kuin todellinen riski, mutta tätä potentiaalista riskiä seurataan edelleen.
Jinarc-valmisteen käyttö yhdessä angiotensiinikonvertaasin estäjien (esim. ramipriilin, fosinopriilin, lisinopriilin, enalapriilin, benatsepriilin) kanssa johtaen elimistön kuivumiseen	Jinarc ja angiotensiinikonvertaasin estäjät (esim. ramipriili, fosinopriili, lisinopriili, enalapriili, benatsepriili) aiheuttavat nestehukkaa. Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä, on mahdollista, että liian paljon nestettä poistuu elimistöstä (elimistön kuivuminen), mikä voi johtaa elimistön nestevajeeseen ja munuaisten vajaatoimintaan. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on jo munuaisongelmia, jotka eivät pysty juomaan tarpeeksi vettä tai joilla on jo nestehukka.
Jinarc-valmisteen käyttö yhdessä angiotensiinireseptorin	Jinarc ja angiotensiinireseptorin salpaajat (esim. valsartaani, kandesartaani, losartaani) aiheuttavat nestehukkaa. Jos näitä lääkkeitä käytetään yhdessä, on mahdollista, että liian paljon nestettä poistuu elimistöstä (elimistön

Riski	Mitä tiedetään
salpaajien (esim. valsartaanin, kandesartaanin, losartaanin) kanssa johtaen elimistön kuivumiseen	kuivuminen), mikä voi johtaa elimistön nestevajaseen ja munuaisten vajaatoimintaan. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on jo munuaisongelmia, jotka eivät pysty juomaan tarpeeksi vettä tai joilla on jo nestehukka.
Elektrolyyttien (natriumin, kaliumin, magnesiumin, kalsiumin) muutoksista johtuvat sydämen rytmihäiriöt sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (sydämen rytmihäiriöt)	Tolvaptaanin aiheuttama nestehukka voi johtaa veren kaliumpitoisuuden suurenemiseen, joka teoriassa voi puolestaan aiheuttaa häiriöitä sydänrytmisissä, erityisesti potilailla, joilla on jokin sydänsairaus. Suurentunut kaliumpitoisuus oli yleinen haittavaikutus Samsca-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, ja sitä esiintyi enemmän Samsca-valmistetta saaneilla potilailla kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla. Sydänrytmin muutoksista ei kuitenkaan ilmoitettu.
Heikentynyt sydämen verensaanti Jinarc-hoidon lopettamisen jälkeen potilailla, joilla on pahentuva sydämen vajaatoiminta (sydänlihaksen hapenpuute)	Tolvaptaanin käyttö voi johtaa elimistössä kiertävän vasopressiinihormonin määrän vähäiseen suurenemiseen. Vasopressiini vaikuttaa verihiutaleissa (veren hyytymistä edistävissä soluissa) aiheuttaen veren hyytymisen. Teoriassa on mahdollista, että kun tolvaptaanihoito lopetetaan, vasopressiiniipitoisuuksien pieneneminen voi aluksi aiheuttaa voimakkaamman veren hyytymisen. Tämä voi johtaa potentiaaliseen riskiin, että verenvirtaus sydänlihakseen heikkenee potilailla, joilla on paheneva sydämen vajaatoiminta. Kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksia, jotka liittyivät heikentyneeseen verenvirtaukseen sydänlihakseen Samsca-hoidon lopettamisen jälkeen, ilmeni alle 0,3 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla ilmeni tällainen tapahtuma, oli jo sydämen vajaatoiminta.
Hengenahdistus sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (dyspnea)	Kliinisissä tutkimuksissa hengenahdistustapausten määrä oli hieman suurempi niillä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat tolvaptaania, kuin lumevalmistetta saaneilla. Hengenahdistus on yksi sydämen vajaatoiminnan tärkeimmistä oireista, joten ei ole selvää, mikä merkitys vähäisellä suurenemisella on tolvaptaania saaneille potilaille, joilla oli sydämen vajaatoiminta. Sitä on kuitenkin pidettävä tärkeänä mahdollisena riskinä näille potilaille.
Verenvuoto vatsassa tai suolistossa maksakirroosipotilailla (maksakirroosi)	Useammalla tolvaptaania saaneella maksakirroosipotilailla esiintyi maha-suolikanavan (vatsan ja suoliston) verenvuotoja kuin lumevalmistetta saaneilla. Yhdistetyt tiedot kaikista kliinisissä tutkimuksissa tutkituista potilaista osoittivat kuitenkin vähemmän maha-suolikanavan verenvuotoon liittyviä haittavaikutuksia tolvaptaania saaneilla potilailla kuin lumevalmistetta saaneilla.
Ihokasvaimet/ ihosyöpä (ihosyöpä/ tyvisolusyöpä)	Kliinisissä tutkimuksissa ihosyöpää (pääasiassa tyvisolusyöpää) esiintyi useammin niillä vallitsevasti periytyvää autosomaalista munuaisten monirakkulatautia sairastavilla potilailla, jotka saivat Jinarc-hoitoa, kuin lumevalmistetta saaneilla. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan varmistettu.
Syntymättömän lapsen epämuodostumisriski	Kun hyvin suuria tolvaptaaniannoksia (15 kertaa suurempia kuin ihmisille suositeltu vuorokausiannos) annettiin kaniineille, tiettyjen epämuodostumien määrä jälkeläisissä kasvoi. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä riittävää ehkäisyä Jinarc-hoidon aikana. Jinarc-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Vain vähän tietoa käytöstä lapsille	Alle 18-vuotiaat lapset eivät ole saaneet Jinarc-hoitoa, eikä sen käyttöä lapsille suositella.
Vain vähän tietoa käytöstä raskaana oleville naisille	Käytöstä raskaana oleville naisille on liian vähän kokemusta johtopäätösten tekemiseksi. Jinarc-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Jinarc-hoidon aikana.
Ei tietoa käytöstä imettäville naisille ja imetetyistä vauvoista äidin käyttäessä Jinarc-valmistetta	Mahdollista riskiä imettäville vauvoille ei tiedetä. Eläintutkimuksissa tolvaptaani erittyi rintamaitoon. Imettävät äidit eivät saa käyttää Jinarc-valmistetta.
Muu kuin myyntiluvan mukainen käyttö	Jinarc-valmistetta saa käyttää vain vallitsevasti periytyvää autosomaalista munuaisten monirakkulatautia sairastavien aikuispotilaiden hoitoon. Saatavilla ei ole tietoa, miten hyvin Jinarc tehoaa muihin sairauksiin tai mitä haittavaikutuksia voisi esiintyä.
Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille	Tietoja käytöstä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, on vain vähän.
Käyttö potilaille, joiden vallitsevasti periytyvä autosomaalinen munuaisten monirakkulatauti ei ole vaiheessa 1-3	Saatavilla on vain vähän kliinistä tietoa Jinarc-valmisteen hyödyistä potilaille, joilla vaikeampi sairaus (vaihe 4), eikä tietoja ole lainkaan käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka eivät kykene virtsaamaan. Jinarc-hoito on keskeytettävä, jos munuaissairaus etenee vaiheeseen 5.
Jinarc-valmisteen käyttö yli 50-vuotiaille potilaille	Tietoja ei ole saatavilla Jinarc-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta yli 50-vuotiaiden potilaiden hoidossa.
Jinarc-valmisteen pitkäaikainen käyttö kliinisessä käytännössä	Toistaiseksi ei ole pitkäaikaistietoja Jinarc-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta.

Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimoitintoimia.

Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat osa lääkkeen valmistetietoja. Jinarc-valmisteen valmistetiedot ovat saatavissa [Jinarc-valmisteen EPAR-sivulta](#).

Tähän lääkkeeseen liittyy erityisiä ehtoja ja rajoituksia sen turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön (lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi). Nämä ehdot ja koulutusmateriaalin tärkeimmät kohdat ovat nähtävissä kokonaisuudessaan valmistetietojen Liitteessä II, joka on julkaistu [Jinarc-valmisteen EPAR-sivulla](#); niiden täytäntöönpano kussakin maassa riippuu kuitenkin myyntiluvan haltijan ja kansallisen viranomaisen välisestä sopimuksesta.

Nämä lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi koskevat seuraavia riskejä:

Turvallisuuteen liittyvät seikat: Maksavaurio

Toimenpiteet riskien minimoimiseksi: Koulutusohjelma
Tavoite ja perustelu: Varmistaa, että lääkärit ja potilaat ovat tietoisia Jinarc-valmisteseen liittyvästä maksavaurioriskistä, ohjata tämän riskin hallinnassa ja korostaa raskaudenehkäisyn tärkeyttä ennen Jinarc-hoitoa ja sen aikana.
Kuvaus: <ul style="list-style-type: none">• Kaikille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille, joiden odotetaan käyttävän Jinarc-valmistetta, on toimitettava koulutusmateriaali, joka sisältää tietoa maksavaurioriskistä ja raskauden ehkäisyn tärkeydestä.• Potilaille on myös annettava potilaskortti, jossa on tietoa:<ul style="list-style-type: none">– maksavaurion varhaisista merkeistä ja oireista– mitä tehdä, jos tällaisia oireita ilmenee.

Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
In vitro -tutkimus, jossa tutkitaan tolvaptaanin metaboliittien, DM-4103 ja DM-4107, potentiaalia estää P-gp-kuljettajaproteiinia	Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, millä todennäköisyydellä metaboliitit estävät P-gp-kuljettajaproteiinin toimintaa	P-gp kuljettaa muita lääkkeitä, ja tolvaptaanin anto voi muuttaa näiden lääkkeiden eliminaatioprofiilia	Meneillään	Loppuraportti: elokuu 2016
Tutkimus 156-14-216: Terveille tutkimushenkilöille tehtävä tutkimus, jossa selvitetään, suurentaako lääkettä metaboloivan CYP3A-entsyymin kohtalainen esto tolvaptaanipitoisuuksia	Tutkimuksen tavoitteena on selvittää keskivahvan CYP3A:n estäjän flukonatsolin 400 mg ja 200 mg:n annosten vaikutuksen terveillä tutkimushenkilöillä	Tolvaptaanipitoisuudet suurenevat noin nelinkertaisiksi käytettäessä vahvoja CYP3A:n estäjiä; keskivahvojen estäjien vaikutusta ei tiedetä, ja siksi ei myöskään tiedetä, mikä on asianmukainen pienennetty tolvaptaaniannos, kun sitä käytetään samanaikaisesti näiden yhdisteiden kanssa	Suunniteltu	Loppuraportti: elokuu 2016
Tutkimus 156-12-299: Jinarc-valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS)	Tämän PASS-tutkimuksen tavoitteena on arvioida Jinarc-valmisteen pitkäaikaista turvallisuutta vallitsevasti periytyvää autosomaalista munuaisten monirakkulatautia	Maksavaurio ja muut tunnistetut ja mahdolliset riskit, glaukooma ja ihosyöpä mukaan lukien. Lisäksi vallitsevasti periytyvään autosomaaliseen munuaisten monirakkulatautiin liittyvä sairastuvuus ja kuolleisuus	Suunniteltu	Loppuraportti: 4. neljännes 2022

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
	sairastavien potilaiden tosielämän hoidossa			
Tutkimus 156-08-271: Avoin monikeskuksinen jatkotutkimus (156-04-251-tutkimuksen jatkotutkimus)	Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida suun kautta otettavien Jinarc-tablettien pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa vallitsevasti periytyvää autosomaalista munuaisten monirakkulatautia sairastavien potilaiden hoidossa	Jinarc-valmisteen pitkäaikainen turvallisuus ja teho	Meneillään	Loppuraportti: 30. kesäkuuta 2016
Tutkimussuunnitelma 156-13-210: Vaiheen 3b monikeskuksinen, satunnaisesti keskeytetty (randomized withdrawal), lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmin tehtävä tutkimus	Tutkimuksen tavoitteena on verrata Jinarc-valmisteen tehoa ja turvallisuutta sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on vallitsevasti periytyvästä autosomaalisesta munuaisten monirakkulataudista johtuva krooninen munuaistauti (myöhäisestä vaiheesta 2 varhaiseen vaiheeseen 4)	Jinarc-valmisteen teho ja turvallisuus vallitsevasti periytyvästä autosomaalisesta munuaisten monirakkulataudista johtuvaa kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden hoidossa	Meneillään	Loppuraportti: 15. helmikuuta 2018

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Tutkimukset 156-12-299, 156-08-271 ja 156-13-210 ovat ehtoina Jinarc-valmisteen myyntiluvulle.

Yhteenveto riskinhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.

Tämä yhteenveto päivitettiin viimeksi 4/2015.