

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 15 mg tabletter
Jinarc 30 mg tabletter
Jinarc 45 mg tabletter
Jinarc 60 mg tabletter
Jinarc 90 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jinarc 15 mg tabletter

Hver tablet indeholder 15 mg tolvaptan.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 15 mg tablet indeholder ca. 35 mg lactose (som monohydrat).

Jinarc 30 mg tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 30 mg tablet indeholder ca. 70 mg lactose (som monohydrat).

Jinarc 45 mg tabletter

Hver tablet indeholder 45 mg tolvaptan.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 45 mg tablet indeholder ca. 12 mg lactose (som monohydrat).

Jinarc 60 mg tabletter

Hver tablet indeholder 60 mg tolvaptan.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 60 mg tablet indeholder ca. 16 mg lactose (som monohydrat).

Jinarc 90 mg tabletter

Hver tablet indeholder 90 mg tolvaptan.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 90 mg tablet indeholder ca. 24 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Jinarc 15 mg tabletter

Blå, trekantet (større akse: 6,58 mm, mindre akse: 6,20 mm), flad, konveks, præget med "OTSUKA" og "15" på den ene side.

Jinarc 30 mg tabletter

Blå, rund (diameter: 8 mm), flad, konveks, præget med "OTSUKA" og "30" på den ene side.

Jinarc 45 mg tabletter

Blå, firkantet (6,8 mm på den ene side, større akse 8,2 mm), flad, konveks, præget med "OTSUKA" og "45" på den ene side.

Jinarc 60 mg tabletter

Blå, modificeret rektangulær (større akse: 9,9 mm, mindre akse: 5,6 mm), flad, konveks, præget med "OTSUKA" og "60" på den ene side.

Jinarc 90 mg tabletter

Blå, femkantet (større akse: 9,7 mm, mindre akse: 9,5 mm), flad, konveks, præget med "OTSUKA" og "90" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Jinarc er indiceret til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter med kronisk nyresygdom (CKD) i stadium 1-4 med evidens på hurtigt progredierende sygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med tolvaptan skal indledes og monitoreres under supervision af læger med specialkundskab inden for ADPKD og fuld forståelse af risici ved behandling med tolvaptan, herunder hepatisk toksicitet og monitoreringskrav (se pkt. 4.4).

Dosering

Jinarc skal administreres to gange dagligt i delte dosisregimer med 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg eller 90 mg + 30 mg. Morgendosis skal tages mindst 30 minutter før morgenmaden. Den anden daglige dosis kan tages sammen med eller uden mad. I overensstemmelse med disse delte dosisregimer er den totale daglige dosis på 60 mg, 90 mg eller 120 mg.

Dosistitrering

Den indledende dosis er 60 mg tolvaptan dagligt som et delt dosisregime med 45 mg + 15 mg (45 mg tages ved opvågning og inden morgenmaden, og 15 mg tages 8 timer senere). Den indledende dosis skal titreres op til et delt dosisregime på 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) dagligt og derefter til et endeligt delt dosisregime på 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) dagligt, hvis det kan tolereres, med mindst ugentlige intervaller mellem titreringer. Dosistitrering skal foretages med forsigtighed for at sikre, at høje doser ikke tolereres dårligt på grund af for hurtig optitrering. Patienter kan nedtitreres til lavere doser baseret på tolerabilitet. Patienter skal vedligeholde den højeste tolvaptandosis, der kan tolereres.

Målet med dosistitrering er at blokere aktiviteten af vasopressin i den renale V2-receptor så fuldstændigt og konstant som muligt, samtidig med at der bibeholdes en acceptabel væskebalance (se pkt. 4.4).

Det anbefales at måle urinosmolalitet for at monitorere, om vasopressin hæmmes tilstrækkeligt. Periodisk monitorering af plasmaosmolalitet eller serumnatrium (for at beregne plasmaosmolaritet) og/eller kropsvægt bør overvejes for at monitorere risikoen for dehydrering sekundært til den aquaretiske effekt af tolvaptan, i tilfælde af patientens vandindtag ikke er tilstrækkeligt.

Jinarc's sikkerhed og virkning i CKD stadium 5 er ikke blevet undersøgt. Behandlingen med tolvaptan skal derfor seponeres, hvis nyreinsufficiens progredierer til CKD stadium 5 (se pkt. 4.4).

Hvis evnen til at drikke eller adgangen til vand er begrænset, skal behandlingen seponeres (se pkt. 4.4).

Tolvaptan må ikke tages sammen med grapefrugtjuice (se pkt. 4.5). Patienter skal opfordres til at drikke tilstrækkelige mængder vand eller andre vandholdige væsker (se pkt. 4.4).

Dosisjustering for patienter, der tager stærke CYP3A-hæmmere

Hos patienter, der tager stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5), skal dosis af tolvaptan reduceres som følger:

Daglig delt dosis af tolvaptan	Reduceret dosis (én gang dagligt)
90 mg + 30 mg	30 mg (yderligere reduktion til 15 mg, hvis 30 mg ikke tolereres godt)
60 mg + 30 mg	30 mg (yderligere reduktion til 15 mg, hvis 30 mg ikke tolereres godt)
45 mg + 15 mg	15 mg

Dosisjustering for patienter, der tager moderate CYP3A-hæmmere

Hos patienter, der tager moderate CYP3A-hæmmere, skal dosis af tolvaptan reduceres som følger:

Daglig delt dosis af tolvaptan	Reduceret delt dosis
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Hvis patienter ikke kan tolerere de reducerede doser af tolvaptan, skal yderligere reduktioner overvejes.

Særlige populationer

Ældre population

Alder har ingen virkning på koncentrationerne af tolvaptan i plasma. Der er begrænsede oplysninger om tolvaptans sikkerhed og virkning hos ADPKD-patienter over 55 år (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Tolvaptan er kontraindiceret til patienter med anuri (se pkt. 4.3).

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Der er ikke udført studier af patienter med værdier for den glomerulære filtrationshastighed på < 10 ml/min eller hos patienter i dialyse. Risikoen for leverskade hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (dvs. estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] < 20) kan øges. Disse patienter skal monitoreres nøje for levertoksicitet. Data for patienter med tidligt CKD-stadium 4 er mere begrænsede end for patienter med stadium 1, 2 eller 3 (se pkt. 5.1). Der foreligger kun begrænsede data for patienter med sent CKD-stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Der er ingen oplysninger for patienter med CKD-stadium 5. Behandling med tolvaptan bør seponeres, hvis nyreinsufficiensen progredierer til CKD-stadium 5 (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion skal fordele og risici i forbindelse med behandling med Jinarc vurderes nøje. Patienter skal kontrolleres nøje, og leverenzymmer skal monitoreres jævnlige (se pkt. 4.4).

Jinarc er kontraindiceret til patienter med forhøjede leverenzymmer og/eller tegn eller symptomer på leverskade før indledning af behandling, som opfylder kravene for permanent seponering af tolvaptan (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ingen dosisjustering er nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B).

Pædiatrisk population

Tolvaptans sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Det frarådes at anvende tolvaptan til børn.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele uden at tygge sammen med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for benzazepin eller benzazepinderivater (se pkt. 4.4).
- Forhøjede leverenzymmer og/eller tegn eller symptomer på leverskade før indledning af behandling, som opfylder kravene for permanent seponering af tolvaptan (se pkt. 4.4).
- Anuri.
- Volumendepletering.
- Hypernatriæmi.
- Patienter, som ikke føler tørst.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Idiosynkratisk levertoksicitet

Tolvaptan er blevet forbundet med idiosynkratisk forhøjet alanin- og aspartataminotransferase (ALT og AST) i blodet med sjældne tilfælde af samtidigt forhøjet totalt bilirubin (BT).

Efter markedsføringen er der ved brug af tolvaptan til behandling af ADPKD rapporteret om akut leversvigt, hvor levertransplantation var påkrævet.

I et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie af patienter med ADPKD lå perioden inden debut af hepatocellulær skade (ved forhøjet ALT på $> 3 \times \text{ULN}$) inden for 3 til 14 måneder efter indledning af behandling. Disse stigninger var reversible. ALT vendte tilbage til $< 3 \times \text{ULN}$ inden for 1 til 4 måneder. De samtidige forhøjede værdier var reversible ved hurtig seponering af tolvaptan, men udgør en risiko for signifikant leverskade. Lignende ændringer set hos andre lægemidler er blevet forbundet med risiko for at forårsage irreversibel og potentielt livstruende leverskade (se pkt. 4.8).

Ordinerende læger skal overholde nedenstående sikkerhedsforanstaltninger.

For at mindske risikoen for signifikant og/eller irreversibel leverskade, er det nødvendigt at tage blodprøver for hepatiske transaminaser og bilirubin før behandlingen påbegyndes, samt fortsætte hermed hver måned i 18 måneder derefter med 3-måneders intervaller. Det anbefales samtidigt at kontrollere for symptomer, som kan indikere leverskade (f.eks. træthed, anoreksi, kvalme, smerter i den øverste højre del af maven, opkastning, feber, udslæt, pruritus, mørk urin eller gulsot).

Hvis en patient inden behandlingsstart har unormale ALT-, AST- eller BT-niveauer, som opfylder kriterierne for permanent seponering (se nedenfor), er brugen af tolvaptan kontraindiceret (se pkt. 4.3). I tilfælde af baseline-niveauer under grænserne for permanent seponering må behandling kun indledes, hvis de estimerede fordele ved behandlingen vejer tungere end de potentielle risici.

Leverfunktionstests fortsættes med større hyppighed. Det anbefales at søge råd hos en hepatolog.

I løbet af de første 18 måneders behandling må Jinarc kun gives til patienter, hvis deres læge har bestemt, at leverfunktionen kan klare fortsat behandling.

Ved symptomer eller tegn, der svarer til leverskade, eller hvis der konstateres klinisk signifikante unormale ALT- eller AST-stigninger under behandlingen, skal administrationen af Jinarc øjeblikkeligt afbrydes, og gentagne blodprøver, herunder af ALT, AST, BT og alkalinfosfatase (AP), skal foretages hurtigst muligt (ideelt inden for 48 timer til 72 timer). Monitoreringen fortsættes med større hyppighed, indtil symptomerne/tegnene/de unormale laboratorieprøver er stabiliseret eller forsvundet. Da kan behandlingen med Jinarc påbegyndes igen.

Nuværende klinisk praksis antyder, at behandlingen skal pauseres ved bekræftelse af vedvarende eller stigende transaminaseniveauer og seponeres permanent, hvis signifikante stigninger og/eller kliniske symptomer på leverskade vedvarer.

Anbefalede retningslinjer for permanent seponering omfatter:

- ALT eller AST > 8 gange ULN
- ALT eller AST > 5 gange ULN i mere end 2 uger
- ALT eller AST > 3 gange ULN og (BT > 2 gange ULN eller internationalt normaliseret ratio [INR] > 1,5)
- ALT eller AST > 3 gange ULN med vedvarende symptomer på leverskade, som angivet ovenfor.

Hvis ALT- og AST-niveauer forbliver under 3 gange ULN, må behandlingen med Jinarc genstartes med forsigtighed, med hyppig kontrol ved den samme eller lavere doser, da transaminaseniveauer hos nogle patienter lader til at stabilisere sig ved fortsat behandling.

Adgang til vand

Tolvaptan kan have bivirkninger, som er relateret til vandtab, f.eks. tørst, polyuri, nykturi og pollakisuri (se pkt. 4.8). Derfor skal patienter have adgang til vand (eller andre vandholdige væsker) og være i stand til at drikke tilstrækkelige mængder af disse væsker (se pkt. 4.2). Patienter skal opfordres til at drikke vand eller andre vandholdige væsker ved det første tegn på tørst for at undgå for kraftig tørst eller dehydrering.

Endvidere skal patienter drikke 1 til 2 glas væske før sengetid uden hensyn til om de er tørstige. De skal drikke væske igen om natten efter hver episode af nykturi.

Dehydrering

Væskestatus skal monitoreres hos patienter, der tager tolvaptan, fordi behandling med tolvaptan kan medføre svær dehydrering, hvilket udgør en risikofaktor for nyredysfunktion. Det anbefales at følge legemsvægten nøje. Et progressivt vægttab kan være et tidligt tegn på progressiv dehydrering. Hvis dehydrering konstateres, skal der træffes passende foranstaltninger, hvilket kan gøre det nødvendigt at seponere tolvaptan eller reducere dosis af tolvaptan og øge væskeindtaget. Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter, der har sygdomme, som forhindrer tilstrækkeligt væskeindtag eller som er udsat for større risiko for vandtab, f.eks. i tilfælde af opkastning eller diarré.

Urinvejsobstruktion

Det skal sikres, at der ikke er urinvejsobstruktion. Patienter med partiel obstruktion af urinvejene, f.eks. patienter med prostatahypertrofi eller hæmning af miktion, har øget risiko for at udvikle akut retention.

Væske- og elektrolytbalance

Væske- og elektrolytbalancen skal monitoreres hos alle patienter. Administration af tolvaptan fremkalder rigelig aquaresis og kan forårsage dehydrering og stigninger i serum-natrium (se pkt. 4.8). Tolvaptan er derfor kontraindiceret hos patienter med hypernatriæmi (se pkt. 4.3). Serum-kreatinin, elektrolytter og symptomer på manglende elektrolytbalance (f.eks. svimmelhed, besvimelse,

palpitationer, konfusion, svaghed, ustabil gang, hyperrefleksi, krampeanfald, koma) skal vurderes inden og efter start af tolvaptan for at kontrollere dehydrering.

Under vedvarende behandling skal elektrolytter kontrolleres mindst hver 3. måned.

Serum-natriumabnormiteter

Natriumabnormiteter (hyponatriæmi eller hypernatriæmi) inden behandling skal korrigeres før indledning af behandling med tolvaptan.

Anafylaksi

Ved erfaring efter markedsføring er der rapporteret meget sjældne tilfælde af anafylaksi (herunder anafylaktisk shock og generaliseret udslæt) efter administration af tolvaptan. Denne type reaktion indtraf efter den første administration af tolvaptan. Patienterne skal overvåges omhyggeligt under behandlingen. Patienter med kendt overfølsomhed over for benzazepiner eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazepin) kan have en risiko for overfølsomhedsreaktioner over for tolvaptan (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, skal administrationen af tolvaptan straks seponeres, og passende behandling iværksættes. Da overfølsomhed er en kontraindikation (se pkt. 4.3), må behandlingen aldrig påbegyndes igen efter en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner.

Diabetes mellitus

Diabetespatienter med forhøjet glucosekoncentration (f.eks. over 300 mg/dl) kan have pseudohyponatriæmi. Denne tilstand skal udelukkes inden og under behandling med tolvaptan.

Tolvaptan kan forårsage hyperglykæmi (se pkt. 4.8). Derfor skal diabetespatienter på tolvaptan behandles med forsigtighed. Dette gælder især for patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes.

Stigninger i urinsyre

Nedsat clearance af urinsyre i nyrene er en kendt bivirkning ved tolvaptan. I et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie af patienter med ADPKD blev der indberettet et potentielt klinisk signifikant øget indhold af urinsyre (mere end 10 mg/dl) med en højere forekomst hos tolvaptan-patienter (6,2 %) sammenlignet med placebo-behandlede patienter (1,7 %). Bivirkninger i form af podagra indberettedes hyppigere hos tolvaptan-behandlede patienter (28/961, 2,9 %) end hos patienter, der fik placebo (7/483, 1,4 %). Endvidere observeredes øget brug af allopurinol og andre lægemidler til at behandle podagra i det dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede studie. Virkninger på urinsyre i serum tilskrives de reversible hæmodynamiske ændringer i nyrene, der indtræder som reaktion på tolvaptans virkninger på urinosmolalitet, og kan være klinisk relevante. Tilfældene af øget indhold af urinsyre og/eller af podagra var dog ikke alvorlige og bevirkede ikke seponering af behandling i det dobbelt-blindede, placebo-kontrollerede studie. Koncentrationer af urinsyre skal vurderes før behandling med Jinarc og under behandlingen baseret på symptomer.

Tolvaptans virkning på glomerulær filtrationsrate (GFR)

En reversibel reduktion i GFR er blevet observeret i ADPKD-studier ved indledningen af behandling med tolvaptan.

Kronisk nyresygdom

Der foreligger kun begrænsede data om sikkerheden og virkningen af Jinarc hos patienter med sent CKD-stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Der er ingen oplysninger for patienter med CKD-

stadium 5. Behandling med tolvaptan bør seponeres, hvis nyreinsufficiensen progredierer til CKD-stadium 5.

Lactose

Jinarc indeholder lactose som hjælpestof. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkingen af andre lægemidler på tolvaptans farmakokinetik

CYP3A-hæmmere

Samtidig anvendelse af lægemidler, der er moderate CYP3A-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) eller stærke CYP3A-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, clarithromycin) øger eksponeringen for tolvaptan.

Samtidig administration af tolvaptan og ketoconazol medførte en 440 % stigning i arealet under tidskurven (AUC) og en 248 % stigning i den maksimale observerede plasmakoncentration (C_{max}) for tolvaptan.

Samtidig administration af tolvaptan og fluconazol, en moderat CYP3A-hæmmer, medførte en stigning i tolvaptans AUC og C_{max} på hhv. 200 % og 80 %.

Samtidig administration af tolvaptan og grapefrugtjuice, en moderat til stærk CYP3A-hæmmer, medførte en fordobling af de maksimale koncentrationer af tolvaptan (C_{max}).

Det anbefales at reducere dosis af tolvaptan for patienter, mens de tager moderate eller stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.2). Patienter, der tager moderate eller stærke CYP3A-hæmmere, skal kontrolleres nøje, især hvis disse tages oftere end én gang om dagen.

CYP3A-inducere

Samtidig anvendelse af lægemidler, der er stærke CYP3A-inducere (f.eks. rifampicin) vil nedsætte eksponeringen for og virkningen af tolvaptan. Samtidig administration af tolvaptan og rifampicin reducerer C_{max} og AUC for tolvaptan med ca. 85 %. Derfor skal samtidig administration af tolvaptan og stærke CYP3A-inducere (f.eks. rifampicin, rifabutin, rifapentin, phenytoin, carbamazepin og prikbladet perikum) undgås.

Samtidig administration med lægemidler, der øger koncentrationen af serum-natrium

Der er ingen erfaring fra kontrollerede kliniske studier med samtidig anvendelse af tolvaptan og hypertont natriumchloridopløsning, orale natriumformuleringer og lægemidler, der øger koncentrationen af serum-natrium. Lægemidler med højt natriumindhold, f.eks. analgetiske brusetabletter og visse natriumholdige præparater mod dyspepsi, kan også øge koncentrationen af serum-natrium. Samtidig anvendelse af tolvaptan og andre lægemidler, der øger koncentrationen af serum-natrium, kan medføre en højere risiko for at udvikle hypernatriæmi (se pkt. 4.4) og frarådes derfor.

Diuretika

Tolvaptan er ikke blevet undersøgt grundigt i forbindelse med ADPKD i kombination med diuretika. Selvom det ikke ser ud til, at der er en synergistisk eller additiv virkning ved samtidig anvendelse af tolvaptan og loop- og thiaziddiuretika, kan hver præparatklasse potentielt føre til svær dehydrering, hvilket udgør en risikofaktor for nyredysfunktion. Hvis der konstateres dehydrering eller nyredysfunktion, skal der træffes passende foranstaltninger, hvilket kan gøre det nødvendigt at seponere tolvaptan eller reducere dosis af tolvaptan og/eller diuretika samt øge væskeindtaget. Andre potentielle årsager til nyredysfunktion eller dehydrering skal evalueres og korrigeres.

Tolvaptans virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

CYP3A-substrater

Hos raske forsøgspersoner havde tolvaptan, et CYP3A-substrat, ingen virkning på plasmakoncentrationer af andre CYP3A-substrater (f.eks. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan øgede lovastatins plasmaniveauer 1,3 til 1,5 gange. Selvom denne øgning ikke er klinisk relevant, indikerer det, at tolvaptan potentielt kan øge eksponeringen for CYP3A4-substrater.

Transportørsubstrater

Substrater for P-glykoprotein: *In-vitro*-studier indikerer, at tolvaptan er et substrat og en kompetitiv hæmmer af P-glykoprotein (P-gp). *Steady state*-digoxinkoncentrationer er set øget (1,3 gange øgning i maksimal observeret plasmakoncentration [C_{max}] og 1,2 gange øgning af arealet under tidskurven for plasmakoncentration over doseringsintervallet [AUC_{τ}]) ved samtidig administration af flere doser tolvaptan på 60 mg én gang dagligt. Patienter, der får digoxin eller andre smalle terapeutiske P-gp-substrater (f.eks. dabigatran), skal derfor kontrolleres nøje og evalueres for overdreven effekt, når de behandles med tolvaptan.

OATP1B1/OAT3/BCRP og OCT1: *In-vitro*-studier indikerer, at tolvaptan og dets oxobutylsyremetabolit kan have potentialet for at hæmme OATP1B1-, OAT3-, BCRP- og OCT1-transportører. Samtidig administration af tolvaptan (90 mg) og rosuvastatin (5 mg), et BCRP-substrat, øgede C_{max} og AUC_{τ} for rosuvastatin med hhv. 54 % og 69 %. Hvis BCRP-substrater (f.eks. sulfasalazin) administreres samtidig med tolvaptan, skal patienterne behandles med forsigtighed og vurderes for kraftig effekt af disse lægemidler.

Administration af rosuvastatin (OATP1B1-substrat) eller furosemid (OAT3-substrat) hos raske forsøgspersoner med øget plasmakoncentration af oxobutylsyremetabolitten (hæmmer af OATP1B1 og OAT3) havde ikke væsentlig indvirkning på rosuvastatins eller furosemids farmakokinetik. De statiner, der typisk er anvendt i det centrale fase 3-studie med tolvaptan (f.eks. rosuvastatin og pitavastatin), er OATP1B1- eller OATP1B3-substrater, men der sås ingen forskel i bivirkningsprofilen i det centrale fase 3-studie med tolvaptan hos patienter med ADPKD.

Hvis OCT1-substrater (f.eks. metformin) administreres samtidig med tolvaptan, skal patienterne behandles med forsigtighed og vurderes for kraftig effekt af disse lægemidler.

Diuretika eller ikke-diuretiske antihypertensiva

Stående blodtryk er ikke blevet målt rutinemæssigt i ADPKD-studier. Derfor kan en risiko for ortostatisk/postural hypotension på grund af en farmakodynamisk interaktion med tolvaptan ikke udelukkes.

Samtidig administration af vasopressinanaloger

Ud over dets virkning på reabsorptionen af vand i nyrene er tolvaptan i stand til at blokere vaskulære vasopressin-V2-receptorer, der er involveret i frigivelsen af koagulationsfaktorer (f.eks. von Willebrands faktor) fra endotelceller. Virkningen af vasopressinanaloger, som f.eks. desmopressin, kan derfor nedsættes hos patienter, som anvender disse analoger for at forhindre eller kontrollere blødning, når de administreres samtidigt med tolvaptan. Det frarådes at administrere Jinarc sammen med vasopressinanaloger.

Rygning og alkohol

Data vedrørende tidligere rygning eller alkoholforbrug i ADPKD-studier er for begrænsede til at afgøre mulige interaktioner af rygning eller alkoholforbrug med virkningen og sikkerheden af ADPKD-behandling med tolvaptan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af tolvaptan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Jinarc bør ikke anvendes til fertile kvinder, der ikke anvender sikker kontraception.

Jinarc er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Det vides ikke, om tolvaptan udskilles i brystmælk hos mennesker. Studier med rotter har vist, at tolvaptan udskilles i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Jinarc er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Jinarc påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal ved bilkørsel og betjening af maskiner tages højde for, at der kan forekomme svimmelhed, asteni eller træthed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De farmakodynamisk forudsigelige og mest almindeligt indberettede bivirkninger er tørst, polyuri, nykturi og pollakisuri, der forekommer hos ca. hhv. 55 %, 38 %, 29 % og 23 % af patienterne. Endvidere er tolvaptan blevet forbundet med idiosynkratisk forhøjet alaninaminotransferase (ALT – 4,4 %) og aspartataminotransferase (AST – 3,1 %) i blodet med sjældne tilfælde af samtidigt forhøjet totalt bilirubin (BT – 0,2 %).

Tabel over bivirkninger

Incidensen af bivirkninger forbundet med tolvaptan-behandling er angivet i tabellen nedenfor. Tabellen er baseret på bivirkninger rapporteret under kliniske studier og/eller efter markedsføringen.

Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter, hvor alvorlige de er.

Hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen, kan ikke fastsættes, da der er tale om spontane indberetninger. Hyppigheden af sådanne bivirkninger er derfor angivet som "ikke kendt".

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Immunsystemet				Anafylaktisk shock, Generaliseret udslæt
Metabolisme og ernæring	Polydipsi	Dehydrering, Hypernatriæmi, Nedsat appetit, Hyperurikæmi, Hyperglykæmi, Arthritis urica		

	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser		Søvnløshed		
Nervesystemet	Hovedpine, Svimmelhed	Dysgeusi, Synkope		
Hjerte		Palpitationer		
Luftveje, thorax og mediastinum		Dyspnø		
Mave-tarmkanalen	Diarré, Mundtørhed	Mavesmerter, Abdominal udspiling, Forstoppelse, Dyspepsi, Gastroøsofageal refluks sygdom		
Lever og galdeveje		Abnorm leverfunktion		Akut leversvigt ¹
Hud og subkutane væv		Tør hud, Udslæt, Pruritus, Urticaria		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi, Muskelkramper, Myalgi		
Nyrer og urinveje	Nykturi, Pollakisuri, Polyuri			
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed, Tørst	Asteni		
Undersøgelser		Øget alaninaminotransferase, Øget aspartataminotransferase, Vægttab, Vægtøgning	Øget bilirubin	Øget kreatininfosfo-kinase

¹ observeret efter markedsføring ved brug af tolvaptan til behandling af ADPKD. Levertransplantation var påkrævet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Laboratorieresultater

Stigninger i ALT (> 3 × ULN (øvre normalgrænse)) sås hos 4,4 % (42/958) af patienterne på tolvaptan og hos 1,0 % (5/484) af patienterne på placebo, mens stigninger i AST (> 3 × ULN) sås hos 3,1 % (30/958) af patienterne på tolvaptan og 0,8 % (4/484) af patienterne på placebo i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie hos patienter med ADPKD. To (2/957, 0,2 %) af disse tolvaptan-behandlede patienter samt en tredje patient fra et åbent forlængelsesforsøg havde forhøjede leverenzymmer (> 3 × ULN) med samtidigt forhøjet totalt bilirubin (BT) (> 2 × ULN).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Orale enkeltdoser på op til 480 mg (4 gange den maksimale anbefalede daglige dosis) og flere doser på op til 300 mg én gang dagligt i 5 dage har været veltolererede i kliniske studier med raske frivillige. Der findes ingen specifik antidot til forgiftning med tolvaptan. Tegnene og symptomerne på en akut overdosis kan forventes at være følgende: overdrevne farmakologiske virkninger: en stigning i koncentrationen af serum-natrium, polyuri, tørst og dehydrering/hypovolæmi.

Der observeredes ingen mortalitet hos rotter og hunde efter orale enkeltdoser på 2.000 mg/kg (maksimalt mulig dosis). En enkelt oral dosis på 2.000 mg/kg var dødelig hos mus, og symptomer på toksicitet hos påvirkede mus omfattede nedsat bevægelsesmæssig funktion, vaklende gang, tremor og hypotermi.

Hos patienter, hvor der er mistanke om tolvaptanoverdosering, anbefales vurdering af blodtryk, puls og temperatur, elektrolytkoncentrationer, ekg og væskestatus. Passende erstatning af vand og/eller elektrolytter skal fortsættes, indtil aquaresis ophører. Dialyse virker måske ikke med hensyn til at fjerne tolvaptan på grund af dets høje bindingsaffinitet for human plasmaprotein (> 98 %).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diuretica, vasopressin antagonist, ATC-kode: C03XA01.

Virkningsmekanisme

Tolvaptan er en vasopressinantagonist, der specifikt blokerer bindingen af argininvasopressin (AVP) ved V2-receptorerne af de distale dele af nefronen. Tolvaptans affinitet for den humane V2-receptor er 1,8 gange større end for det native AVP.

Farmakodynamisk virkning

Tolvaptans farmakodynamiske virkninger er blevet fastlagt hos raske frivillige og forsøgspersoner med ADPKD med CKD-stadier 1 til 4. Der er evidens på virkning på fritvandsclearance og urinvolumen i alle CKD-stadier med færre absolutte virkninger observeret i de senere stadier, hvilket svarer til det faldende antal af fuldt fungerende nefroner. Akutte reduktioner i gennemsnitligt totalt nyrevolumen er også blevet observeret efter 3 ugers behandling i alle CKD-stadier fra -4,6 % for CKD-stadium 1 til -1,9 % for CKD-stadium 4.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det primære fokus for det kliniske program til udvikling af tolvaptan-tabletter i behandlingen af ADPKD er et enkelt, pivotalt, multinationalt, fase-3, randomiseret, placebo-kontrolleret studie, hvor den langsigtede sikkerhed og virkning af regimer med orale delte doser af tolvaptan (titreret mellem 60 mg/dgl og 120 mg/dgl) blev sammenlignet med placebo hos 1.445 voksne forsøgspersoner med ADPKD.

I alt er der gennemført 14 kliniske studier med tolvaptan på verdensplan inden for ADPKD-indikationen, herunder 8 studier i USA, 1 i Holland, 3 i Japan, 1 i Korea og det multinationale, fase-3 pivotalt studie.

Fase-3 pivotalt studiet (TEMPO 3:4, 156-04-251) omfattede forsøgspersoner fra 129 centre i Nord-, Syd- og Centralamerika, Japan, Europa og andre lande. Det primære formål med dette studie var at evaluere den langsigtede virkning af tolvaptan til ADPKD ved at måle ændringen af den totale nyrevolumen (TKV) (normaliseret som procentdel (%)) for tolvaptan-behandlede sammenlignet med placebo-behandlede forsøgspersoner. I studiet blev i alt 1.445 voksne patienter (i alderen 18 år til

50 år) med evidens på tidlig ADPKD med hurtig progression (der opfyldte modificerede Ravine-kriterier, TKV \geq 750 ml, estimeret kreatininclearance \geq 60 ml/min) randomiseret 2:1 til behandling med tolvaptan eller placebo. Patienterne blev behandlet i op til 3 år.

Tolvaptan- (n = 961) og placebo- (n = 484) grupperne var godt matchede med hensyn til køn med en gennemsnitsalder på 39 år. Inklusionskriterierne identificerede patienter, som ved baseline havde evidens på tidlig sygdomsprogression. Ved baseline havde patienter en gennemsnitlig estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) på 82 ml/min/1,73 m² (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)). 79 % havde hypertension og et gennemsnitligt TKV på 1.692 ml (højdejusteret 972 ml/m). Ca. 35 % af forsøgspersonerne havde CKD i stadium 1, 48 % havde CKD i stadium 2 og 17 % havde CKD i stadium 3 (eGFRCKD-EPI). Disse kriterier var nyttige til at berige studiepopulationen med patienter, som havde hurtig progression. Samtidig indikerede undergruppeanalyser baseret på stratificeringskriterier (alder, TKV, GFR, albuminuri, hypertension), at tilstedeværelsen af sådanne risikofaktorer i yngre aldre prædikerer hurtigere sygdomsprogression.

Resultaterne af det primære endepunkt: Ændringen af nyrevolumen målt ved TKV for forsøgspersoner, randomiseret til tolvaptan (normaliseret som procentdel (%)) *versus* ændringen af nyrevolumen for forsøgspersoner på placebo var i høj grad statistisk signifikant. Ændringen af TKV over 3 år var signifikant mindre for tolvaptan-behandlede forsøgspersoner end for forsøgspersoner, der fik placebo: Henholdsvis 2,80 %'s vækst pr. år *versus* 5,51 %'s vækst pr. år (ratio af geometrisk gennemsnit 0,974; 95 % CI 0,969 til 0,980; p < 0,0001).

De præ-definerede sekundære endepunkter blev testet sekventielt. Det vigtigste sekundære kombinerede endepunkt (ADPKD-progression) var tiden til flere kliniske progressionstilfælde af:

- 1) Forværret nyrefunktion (defineres som en vedvarende [reproduceret over mindst 2 uger] 25 % reduktion i gensidig serum-kreatinin under behandling [fra afslutningen af titrering til sidste besøg, hvor lægemidlet blev taget])
- 2) Medicinsk signifikante nyresmerter (defineres som krævende ordineret sygeorlov, last-resort analgetika, narkotika og antinociceptive, radiologiske eller kirurgiske interventioner)
- 3) Forværret hypertension
- 4) Forværret albuminuri

Det relative antal af ADPKD-relaterede hændelser faldt med 13,5 % hos tolvaptan-behandlede patienter, (hazard ratio, 0,87; 95 % CI, 0,78 til 0,97; p = 0,0095).

Resultatet af det vigtigste sekundære kompositte endepunkt tilskrives primært effekten på forværret nyrefunktion og medicinsk signifikante nyresmerter. Nyrefunktionshændelser var 61,4 % mindre sandsynlige for tolvaptan sammenlignet med placebo (hazard ratio, 0,39; 95 % CI, 0,26 to 0,57; nominal p < 0,0001), mens hændelser med nyresmerter var 35,8 % mindre sandsynlige hos tolvaptan-behandlede patienter (hazard ratio, 0,64; 95 % CI, 0,47 to 0,89; nominal p = 0,007). Tolvaptan havde ingen virkning på progression af hypertension og albuminuri.

TEMPO 4:4 er et åbent forlængelsesstudie, der omfatter 871 forsøgspersoner, som har gennemført TEMPO 3:4 på 106 centre i 13 lande. Dette studie vurderede tolvaptans effekt på sikkerheden, TKV og eGFR hos forsøgspersoner, der fik aktiv behandling i 5 år (øjeblikkelig behandling), sammenholdt med forsøgspersoner, der fik placebo i 3 år og derefter kom over på aktiv behandling i 2 år (udskudt behandling).

Hvad angår det primære endepunkt for TKV, sås ingen forskel i ændring (-1,7 %) over denne 5-års periode mellem de patienter, der fik øjeblikkelig behandling, og de patienter, der fik udskudt behandling, ved den præspecificerede tærskel for statistisk signifikans (p = 0,3580). Begge gruppers TKV-vækstkurve blev bremset sammenholdt med placebo de første 3 år, hvilket tyder på, at de patienter, der fik øjeblikkelig behandling, og de patienter, der fik udskudt behandling, havde lige stor gavn af tolvaptan.

Et sekundært endepunkt, hvor persistensen af den positive effekt på nyrefunktionen blev testet, tydede på, at den opretholdelse af eGFR, der sås ved afslutningen af hovedstudiet TEMPO 3:4

(3,01 ml/min/1,73 m² til 3,34 ml/min/1,73 m² ved opfølgende besøg 1 og 2), kunne fastholdes under den åbne behandling. Forskellen blev opretholdt i den præspecificerede MMRM-analyse (*blandet effektmodel med gentagne målinger*) (3,15 ml/min/1,73 m², 95 %-CI 1,462-4,836, p = 0,0003) samt i følsomhedsanalyser, hvor eGFR-dataene ved *baseline* blev fremført (2,64 ml/min/1,73 m², 95 %-CI 0,672-4,603, p = 0,0086). Disse data tyder på, at tolvaptan kan bremse svækkelsen af nyrefunktionen, og at denne gavnlige effekt opretholdes under hele behandlingens varighed.

Der er på nuværende tidspunkt ingen langsigtede data, der viser, om lang tids behandling med tolvaptan fortsætter med at bremse svækkelsen af nyrefunktionen og har indvirkning på de kliniske udfald af ADPKD, herunder udskyldelse af terminal nyresygdoms indtræden.

Hos størstedelen af de patienter, der deltog i det åbne forlængelsesstudie (TEMPO 4:4), er der foretaget genotypebestemmelse, hvad angår *PKD1*- og *PKD2*-generne, men resultaterne kendes endnu ikke.

Efter yderligere 2 års tolvaptan-behandling, dvs. efter i alt 5 års behandling med tolvaptan, er der ikke observeret nye sikkerhedsrelaterede fund.

156-13-210-studiet (et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret seponeringsstudie i fase 3 på flere centre) sammenlignede effekten og sikkerheden ved tolvaptan (45 mg/dag til 120 mg/dag) med placebo hos patienter, der var i stand til at tåle tolvaptan under en titrerings- og indkøringsperiode på fem uger. Studiet anvendte et randomiseret seponeringsdesign for at tage højde for patienter, der var i stand til at tåle tolvaptan i en 5-ugers, enkeltblindet prærandomiseringsperiode bestående af en titreringsperiode på 2 uger og en indkøringsperiode på 3 uger. Designet blev anvendt for at minimere indvirkningen af seponering før tid og manglende data på forsøgets endepunkter.

I alt 1.370 patienter (i alderen 18 år til 65 år) med CKD og en eGFR på 25 ml/min/1,73 m² til 65 ml/min/1,73 m² (alder < 56 år) eller en eGFR på 25 ml/min/1,73 m² til 44 ml/min/1,73 m² plus et fald i eGFR > 2,0 ml/min/1,73 m²/år (alder 56 år til 65 år) blev randomiseret til enten tolvaptan (n = 683) eller placebo (n = 687) og blev behandlet i en periode på 12 måneder.

For randomiserede forsøgspersoner var den gennemsnitlige eGFR ved *baseline* 41 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI), og den historiske TKV, der var tilgængelig hos 318 (23 %) af forsøgspersonerne, var i gennemsnit 2.026 ml. Andelen af forsøgspersoner med en eGFR på ≥ 60 ml/min/1,73 m² (CKD stadie 2), eGFR på < 60 ml/min/1,73 m², men større end 30 ml/min/1,73 m² (CKD stadie 3) eller eGFR på mindre end 30, men større end 15 ml/min/1,73 m² (CKD stadie 4) var hhv. ca. 5 %, 75 % og 20 %. CKD stadie 3 kan yderligere underinddeles i stadie 3a 30 % (eGFR 45 ml/min/1,73 m² til mindre end 60 ml/min/1,73 m²) og stadie 3b 45 % (eGFR på 30 ml/min/1,73 m² til 45 ml/min/1,73 m²).

Det primære endepunkt for studiet var ændringen i eGFR fra *baseline* (før behandling) til den afsluttende vurdering (efter behandling). Hos de patienter, der fik tolvaptan, var reduktionen i eGFR signifikant mindre end hos de patienter, der fik placebo (p < 0,0001). Den behandlingsforskel med hensyn til eGFR-ændring, der blev observeret i dette studie, er 1,27 ml/min/1,73 m², hvilket svarer til en reduktion på 35 % i mindste kvadraters middelværdier for eGFR (-2,34 ml/min/1,73 m² for tolvaptan-gruppen vs. -3,61 ml/min/1,73 m² for placebogruppen) i løbet af et år. Det vigtigste sekundære endepunkt var en sammenligning af effekten af tolvaptan *versus* placebo i forhold til at reducere faldet i eGFR-hældning på tværs af alle målte tidspunkter i studiet omregnet til årsbasis. Disse data viste også signifikante fordele ved tolvaptan *versus* placebo (p < 0,0001).

Undergruppeanalyse af det primære og det sekundære endepunkt ud fra CKD-stadie viste en tilsvarende konsistent behandlingseffekt i forhold til placebo hos patienter i stadie 2, 3a, 3b og tidligt stadie 4 (eGFR 25 ml/min/1,73 m² til 29 ml/min/1,73 m²) ved *baseline*.

En præspecificeret undergruppeanalyse indikerede, at tolvaptan havde en mindre virkning hos patienter over 55 år, som er en lille undergruppe med et markant langsommere fald i eGFR.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tolvaptan i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med polycystisk nyresygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes tolvaptan hurtigt med maksimale plasmakoncentrationer ca. 2 timer efter dosering. Tolvaptans absolutte biotilgængelighed er ca. 56 %. Samtidig administration af tolvaptan og et måltid med højt fedtindhold øgede de maksimale koncentrationer af tolvaptan op til 2 gange, men ændrede ikke AUC. Selvom den kliniske relevans af dette fund ikke er kendt, bør morgendosis tages under fastende forhold for at minimere den unødvendige risiko for at øge den maksimale eksponering (se pkt. 4.2).

Fordeling

Efter orale enkeltdoser på ≥ 300 mg tyder det på, at maksimale plasmakoncentrationer bliver stabile, muligvis på grund af mættet absorption. Tolvaptan binder sig reversibelt (98 %) til plasmaproteiner.

Biotransformation

Tolvaptan metaboliseres i høj grad i leveren og næsten udelukkende af CYP3A. Tolvaptan er et svagt CYP3A4-substrat, som tilsyneladende ikke har nogen hæmmende aktivitet. *In vitro*-studier indikerede, at tolvaptan ikke har nogen hæmmende aktivitet på CYP3A. 14 metabolitter er blevet identificeret i plasma, urin og fæces. Bortset fra én blev alle metaboliseret af CYP3A4. Kun oxobutylsyremetabolitten er til stede med mere end 10 % af total radioaktivitet i plasma. Alle andre er til stede med lavere koncentrationer end tolvaptan. Tolvaptanmetabolitter bidrager kun lidt eller slet ikke til den farmakologiske virkning af tolvaptan. Alle metabolitter har ingen eller svag antagonist-aktivitet på humane V2-receptorer i sammenligning med tolvaptan. Den terminale eliminationshalveringstid er ca. 8 timer. Steady state-koncentrationer af tolvaptan opnås efter første dosis.

Elimination

Mindre end 1 % uomodnet aktivt stof udskilles uændret med urinen. Forsøg med radioaktivt mærket tolvaptan viste, at 40 % af radioaktiviteten blev genfundet i urinen, og 59 % blev genfundet i fæces, hvor uomdannet tolvaptan udgjorde 32 % af radioaktiviteten. Tolvaptan er kun en mindre komponent i plasma (3 %).

Linearitet/non-linearitet

Efter orale enkeltdoser viser C_{max} værdier mindre end dosisproportionelle stigninger fra 30 mg til 240 mg og derefter et plateau ved doser fra 240 mg til 480 mg. AUC stiger lineært.

Efter flere daglige doser på 300 mg én gang dagligt blev eksponeringen for tolvaptan kun øget 6,4 gange i sammenligning med en 30 mg dosis. For delte dosisregimer med 30 mg/dgl, 60 mg/dgl og 120 mg/dgl hos ADPKD-patienter øges tolvaptan-eksponeringen (AUC) lineært.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Alder

Tolvaptans clearance påvirkes ikke signifikant af alder.

Nedsat leverfunktion

Virningen af let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) på tolvaptans farmakokinetik blev undersøgt hos 87 patienter med leversygdom af forskellig oprindelse. Ingen klinisk signifikante ændringer er blevet set i clearance for doser på fra 5 mg til 60 mg. Der foreligger meget begrænsede oplysninger om patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med hepatisk ødem var AUC for tolvaptan hos patienter med svært (Child-Pugh klasse C) og let eller moderat (Child-Pugh klasse A og B) nedsat leverfunktion 3,1 gange og 2,3 gange højere end hos raske forsøgspersoner.

Nedsat nyrefunktion

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med ADPKD var tolvaptankoncentrationer højere end hos raske forsøgspersoner, da nyrefunktionen faldt under eGFR på 60 ml/min/1,73 m². Et fald i eGFR_{CKD-EPI} fra 72,2 til 9,79 (ml/min/1,73 m²) blev forbundet med en 32 % reduktion i total kropsclearance.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogent potentiale. Teratogenicitet sås hos kaniner, der fik 1.000 mg/kg/dgl (2,6 gange eksponeringen ved den anbefalede maksimaldosis for mennesker på 120 mg/dgl). Der observeredes ingen teratogene virkninger hos kaniner ved 300 mg/kg/dgl (1,2 gange eksponeringen ved den anbefalede maksimaldosis for mennesker på 120 mg/dgl).

I et peri- og post-natalt studie med rotter sås forsinket ossifikation og reduceret kropsvægt hos ungerne ved den høje dosis på 1.000 mg/kg/dgl.

To fertilitetsstudier med rotter viste påvirkning på den parentale generation (nedsat fødeindtag, langsommere kropsvægtforøgelse, spyttflåd). Tolvaptan påvirkede ikke reproduktionsevnen hos hanrotter. Der sås ingen påvirkning på fostre. Hos hunrotter blev der i begge studier observeret abnorme østralperioder.

NOAEL-værdien (*no observed adverse effect level*) for reproduktionsevnen hos hunrotter (100 mg/kg/dgl) var ca. 4,4 gange eksponeringen ved den anbefalede maksimaldosis for mennesker på 120 mg/dgl.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Majsstivelse
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Indigocarmin aluminium lake

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Jinarc 15 mg tabletter

7 eller 28 tabletter i PVC/aluminiumsfolieblister

Jinarc 30 mg tabletter

7 eller 28 tabletter i PVC/aluminiumsfolieblister

Jinarc 15 mg tabletter + Jinarc 45 mg tabletter

14 tabletter i 1 PVC/aluminiumsfolieblister med 7 × 15 mg og 7 × 45 mg tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolieblister med 7 × 15 mg og 7 × 45 mg tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumsfolieblister med 7 × 15 mg og 7 × 45 mg tabletter

14 tabletter i 1 PVC/aluminiumsfolieblister i etui med 7 × 15 mg og 7 × 45 mg tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolieblister i etui med 7 × 15 mg og 7 × 45 mg tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumsfolieblister i etui med 7 × 15 mg og 7 × 45 mg tabletter

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 60 mg tabletter

14 tabletter i 1 PVC/aluminiumsfolieblister med 7 × 30 mg og 7 × 60 mg tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolieblister med 7 × 30 mg og 7 × 60 mg tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumsfolieblister med 7 × 30 mg og 7 × 60 mg tabletter

14 tabletter i 1 PVC/aluminiumsfolieblister i etui med 7 × 30 mg og 7 × 60 mg tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolieblister i etui med 7 × 30 mg og 7 × 60 mg tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumsfolieblister i etui med 7 × 30 mg og 7 × 60 mg tabletter

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 90 mg tabletter

14 tabletter i 1 PVC/aluminiumsfolieblister med 7 × 30 mg og 7 × 90 mg tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolieblister med 7 × 30 mg og 7 × 90 mg tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumsfolieblister med 7 × 30 mg og 7 × 90 mg tabletter

14 tabletter i 1 PVC/aluminiumsfolieblister i etui med 7 × 30 mg og 7 × 90 mg tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolieblister i etui med 7 × 30 mg og 7 × 90 mg tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumsfolieblister i etui med 7 × 30 mg og 7 × 90 mg tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Jinarc 15 mg tabletter

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

Jinarc 30 mg tabletter

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

Jinarc 15 mg tabletter + Jinarc 45 mg tabletter

EU/1/15/1000/005-007 (blister)

EU/1/15/1000/014-016 (blister i etui)

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 60 mg tabletter

EU/1/15/1000/008-010 (blister)

EU/1/15/1000/017-019 (blister i etui)

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 90 mg tabletter

EU/1/15/1000/011-013 (blister)

EU/1/15/1000/020-022 (blister i etui)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. maj 2015

Dato for seneste fornyelse: 3. april 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Forud for lanceringen af Jinarc i hver enkelt medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og den nationale kompetente myndighed blive enige om indholdet og formatet af undervisningsprogrammet, herunder en kommunikations- og distributionsplan. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sørge for, at alle sundhedspersoner og patienter/plejere, som forventes at ordinere og/eller anvende JINARC, har adgang til/forsynes med følgende undervisningspakke:

- Undervisningsmateriale til læger

- Informationspakke til patienter

Undervisningsprogrammet har til formål at sikre, at der gøres opmærksom på den potentielle risiko for hepatotoksicitet og gives vejledning i, hvordan denne risiko håndteres, samt vigtigheden af graviditetsforebyggelse før og under behandlingen med Jinarc.

Undervisningsmaterialet til læger skal indeholde:

- Produktresumé
- Undervisningsmateriale til sundhedspersoner

Undervisningsmaterialet til sundhedspersoner skal indeholde følgende væsentlige elementer:

- Risikoen for hepatotoksicitet i forbindelse med anvendelsen af Jinarc
- Vigtigheden af graviditetsforebyggelse før og under behandling med Jinarc

Informationspakken til patienter skal indeholde:

- Information til patienten
- Undervisningsmateriale til patienter/plejere
- Patientadvarselskort

Undervisningsmaterialet til patienter/plejere skal indeholde følgende væsentlige elementer:

- Risikoen for hepatotoksicitet i forbindelse med anvendelsen af Jinarc
- Vigtigheden af graviditetsforebyggelse før og under behandling med Jinarc

Patientadvarselskortet skal indeholde følgende væsentlige elementer:

- Tegn og symptomer på levertoksicitet og svær dehydrering
- Råd i tilfælde af at sådanne symptomer forekommer

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS) for at undersøge risikoen for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoksicitet i forbindelse med anvendelsen af Jinarc. <p>Endvidere skal studiet også give oplysninger om:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Graviditetsudfald hos patienter behandlet med Jinarc • Mønstre af lægemiddelforbrug, især ved off-label anvendelse og brug hos patienter over 50 år • Bivirkninger i forbindelse med langtidsanvendelse af Jinarc <p>Den endelige studierapport skal indsendes senest:</p>	<p>Første kvartal 2025</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 15 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

7 tabletter

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jinarc 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 15 mg tabletter

tolvaptan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

7 tabletter

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jinarc 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

tolvaptan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 15 mg tabletter

Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 15 mg tablet indeholder 15 mg tolvaptan.

Hver 45 mg tablet indeholder 45 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Hver pakning med 14 tabletter indeholder:

7 × 15 mg tabletter og 7 × 45 mg tabletter

Hver pakning med 28 tabletter indeholder:

14 × 15 mg tabletter og 14 × 45 mg tabletter

Hver pakning med 56 tabletter indeholder:

28 × 15 mg tabletter og 28 × 45 mg tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 15 mg tabletter

Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

*
C

Man.

Tirs.

Ons.

Tors.

Fre.

Lør.

Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE (blistre i etui)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 15 mg tabletter

Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 15 mg tablet indeholder 15 mg tolvaptan.

Hver 45 mg tablet indeholder 45 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Tablet**

Hver pakning med 14 tabletter indeholder:

7 × 15 mg tabletter og 7 × 45 mg tabletter i etui

Hver pakning med 28 tabletter indeholder:

14 × 15 mg tabletter og 14 × 45 mg tabletter i etui

Hver pakning med 56 tabletter indeholder:

28 × 15 mg tabletter og 28 × 45 mg tabletter i etui

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETUI

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 15 mg tabletter

Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 15 mg tablet indeholder 15 mg tolvaptan.

Hver 45 mg tablet indeholder 45 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Hver pakning med 14 tabletter indeholder:

7 × 15 mg tabletter og 7 × 45 mg tabletter

Hver pakning med 28 tabletter indeholder:

14 × 15 mg tabletter og 14 × 45 mg tabletter

Hver pakning med 56 tabletter indeholder:

28 × 15 mg tabletter og 28 × 45 mg tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

*
C

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 30 mg tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

Hver 60 mg tablet indeholder 60 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Hver pakning med 14 tabletter indeholder:

7 × 30 mg tabletter og 7 × 60 mg tabletter

Hver pakning med 28 tabletter indeholder:

14 × 30 mg tabletter og 14 × 60 mg tabletter

Hver pakning med 56 tabletter indeholder:

28 × 30 mg tabletter og 28 × 60 mg tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

*
C

Man.

Tirs.

Ons.

Tors.

Fre.

Lør.

Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE (blistre i etui)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 30 mg tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

Hver 60 mg tablet indeholder 60 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Hver pakning med 14 tabletter indeholder:

7 × 30 mg tabletter og 7 × 60 mg tabletter i etui

Hver pakning med 28 tabletter indeholder:

14 × 30 mg tabletter og 14 × 60 mg tabletter i etui

Hver pakning med 56 tabletter indeholder:

28 × 30 mg tabletter og 28 × 60 mg tabletter i etui

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETUI

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 30 mg tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

Hver 60 mg tablet indeholder 60 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Hver pakning med 14 tabletter indeholder:

7 × 30 mg tabletter og 7 × 60 mg tabletter

Hver pakning med 28 tabletter indeholder:

14 × 30 mg tabletter og 14 × 60 mg tabletter

Hver pakning med 56 tabletter indeholder:

28 × 30 mg tabletter og 28 × 60 mg tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

*
C

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 90 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 30 mg tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

Hver 90 mg tablet indeholder 90 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Hver pakning med 14 tabletter indeholder:

7 × 30 mg tabletter og 7 × 90 mg tabletter

Hver pakning med 28 tabletter indeholder:

14 × 30 mg tabletter og 14 × 90 mg tabletter

Hver pakning med 56 tabletter indeholder:

28 × 30 mg tabletter og 28 × 90 mg tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 90 mg tabletter

tolvaptan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

*
C

Man.

Tirs.

Ons.

Tors.

Fre.

Lør.

Søn.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE (blistre i etui)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 90 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 30 mg tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

Hver 90 mg tablet indeholder 90 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Tablet**

Hver pakning med 14 tabletter indeholder:

7 × 30 mg tabletter og 7 × 90 mg tabletter i etui

Hver pakning med 28 tabletter indeholder:

14 × 30 mg tabletter og 14 × 90 mg tabletter i etui

Hver pakning med 56 tabletter indeholder:

28 × 30 mg tabletter og 28 × 90 mg tabletter i etui

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ETUI

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 90 mg tabletter

tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 30 mg tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

Hver 90 mg tablet indeholder 90 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

Hver pakning med 14 tabletter indeholder:

7 × 30 mg tabletter og 7 × 90 mg tabletter

Hver pakning med 28 tabletter indeholder:

14 × 30 mg tabletter og 14 × 90 mg tabletter

Hver pakning med 56 tabletter indeholder:

28 × 30 mg tabletter og 28 × 90 mg tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Må ikke tygges.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

*
C

Man.
Tirs.
Ons.
Tors.
Fre.
Lør.
Søn.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel Information til patienten

Jinarc 15 mg tabletter
Jinarc 30 mg tabletter
Jinarc 45 mg tabletter
Jinarc 60 mg tabletter
Jinarc 90 mg tabletter

Tolvaptan

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jinarc
3. Sådan skal du tage Jinarc
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Jinarc indeholder det aktive stof tolvaptan, som blokerer virkningen af vasopressin, et hormon, der medvirker til at danne cyster i nyrerne hos ADPKD-patienter. Ved at blokere virkningen af vasopressin bremser Jinarc udviklingen af nyrecyster hos patienter med ADPKD, reducerer sygdomssymptomer og øger urinproduktionen.

Jinarc er medicin, der anvendes til at behandle en sygdom, der kaldes "autosomal dominant polycystisk nyresygdom" (ADPKD). Denne sygdom forårsager vækst af væskefyldte cyster i nyrerne, trykker på det omgivende væv og nedsætter nyrefunktionen, hvilket muligvis kan medføre nyresvigt. Jinarc anvendes til at behandle ADPKD hos voksne med kronisk nyresygdom (CKD) i stadium 1 til 4 med tegn på stor sygdomsaktivitet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jinarc

Tag ikke Jinarc

- hvis du er allergisk over for tolvaptan eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6), eller hvis du er allergisk over for benzazepin eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin).
- hvis du har fået at vide, at du har forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet, som ikke tåler behandling med tolvaptan.
- hvis dine nyrer ikke fungerer (ingen produktion af urin).
- hvis du har en sygdom, der er forbundet med et meget lavt blodvolumen (f.eks. svær dehydrering eller blødning).

- hvis du har en sygdom, der øger saltindholdet i dit blod.
- hvis du ikke kan føle tørst.
- hvis du er gravid.
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Jinarc:

- hvis du har en leversygdom.
- hvis du ikke kan drikke nok vand (se "Drik tilstrækkeligt med vand" nedenfor), eller hvis dit væskeindtag skal begrænses.
- hvis du har besvær med at lade vandet (f.eks. pga. forstørret blærehalskirtel (prostata)).
- hvis du har for højt eller for lavt saltindhold i blodet.
- hvis du tidligere har haft en allergisk reaktion over for benzazepin, tolvaptan eller andre benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført i pkt. 6).
- hvis du har sukkersyge.
- hvis du har fået at vide, at du har høje niveauer af urinsyre i blodet (som kan have forårsaget podagra-anfald).
- hvis du har en fremskreden nyresygdom.

Dette lægemiddel kan bevirke, at din lever ikke fungerer rigtigt. Derfor skal du straks kontakte din læge, hvis du har symptomer, som kunne indikere mulige leverproblemer som f.eks.:

- kvalme
- opkastning
- feber
- træthed
- tab af appetit
- smerter i maven
- mørk urin
- gulsot (gulfarvning af hud eller øjne)
- kløe på huden
- influenzalignende syndrom (led- og muskelsmerter med feber)

Under behandling med dette lægemiddel vil din læge arrangere månedlige blodprøver for at kontrollere for ændringer i din leverfunktion.

Drik tilstrækkeligt med vand

Dette lægemiddel medfører vandtab, fordi det øger din urinproduktion. Dette vandtab kan medføre bivirkninger som mundtørhed og tørst eller endnu alvorligere bivirkninger som f.eks. nyreproblemer (se punkt 4). Det er derfor vigtigt, at du har adgang til vand, og at du er i stand til at drikke tilstrækkelige mængder, når du er tørstig. Før sengetid skal du drikke 1 eller 2 glas vand, selvom du ikke er tørstig, og du skal også drikke vand, efter at du har ladet vandet om natten. Der skal udvises særlig forsigtighed, hvis du har en sygdom, som forhindrer tilstrækkeligt væskeindtag, eller hvis du er udsat for en øget risiko for vandtab, f.eks. i tilfælde af opkastning eller diarré. På grund af den øgede urinproduktion er det også vigtigt, at du altid har adgang til et toilet.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge (under 18 år), da det ikke er undersøgt hos disse aldersgrupper.

Brug af anden medicin sammen med Jinarc

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Følgende lægemidler kan øge virkningen af Jinarc:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir og fosamprenavir (anvendes til at behandle hiv/aids)
- aprepitant (anvendes til at undgå kvalme og opkastning ved kemoterapi)
- crizotinib og imatinib (anvendes til at behandle kræft)
- ketoconazol, fluconazol eller itraconazol (anvendes til at behandle svampeinfektioner)
- makrolidantibiotika som f.eks. erythromycin eller clarithromycin
- verapamil (anvendes til at behandle hjertesygdomme og forhøjet blodtryk)
- ciprofloxacin (et antibiotisk middel)
- diltiazem (anvendes til at behandle forhøjet blodtryk og brystmerter).

Følgende lægemidler kan reducere virkningen af Jinarc:

- phenytoin eller carbamazepin (anvendes til at behandle epilepsi)
- rifampicin, rifabutin eller rifapentin (anvendes til at behandle tuberkulose)
- prikbladet perikum (traditionel urtemedicin til lindring af let depression og angst).

Jinarc kan øge virkningen af følgende lægemidler:

- digoxin (anvendes til at behandle uregelmæssigt hjerteslag og hjertesvigt)
- dabigatran (blodfortyndende middel)
- sulfasalazin (anvendes til at behandle betændelse i tyktarmen eller reumatoid arthritis)
- metformin (anvende til at behandle diabetes).

Jinarc kan reducere virkningen af følgende lægemidler:

- vasopressin-analoger som f.eks. desmopressin (benyttes til at øge koagulationsfaktorerne i blodet eller regulere urinproduktionen eller ved ufrivillig natlig vandladning).

Disse lægemidler kan påvirke eller blive påvirket af Jinarc:

- diuretika (anvendes til at øge urinproduktionen). Hvis disse tages sammen med Jinarc, kan de øge risikoen for bivirkninger på grund af vandtab eller forårsage nyreproblemer.
- diuretika og andre lægemidler til behandling af forhøjet blodtryk. Hvis disse tages sammen med Jinarc, kan de øge risikoen for lavt blodtryk, når du rejser dig fra siddende eller liggende stilling.
- lægemidler, der øger niveauet af natrium i blodet, eller som indeholder store mængder salt (f.eks. tabletter, der opløses i vand, og fordøjelsesmidler). Disse kan øge virkningen af Jinarc. Der er risiko for, at dette kan medføre for meget natrium i dit blod.

Du kan måske alligevel godt tage disse lægemidler sammen med Jinarc. Din læge vil kunne afgøre, hvad der er egnet til dig.

Brug af Jinarc sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice, når du tager dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Tag **ikke** dette lægemiddel, hvis du er gravid eller ammer.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Jinarc.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle mennesker kan føle sig svimle, svage eller trætte, efter at de har taget Jinarc. Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis dette er tilfældet for dig.

Jinarc indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Jinarc

Jinarc må kun ordineres af læger, som har specialkundskab inden for ADPKD. Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis

Den daglige mængde Jinarc skal deles i to doser, den ene større end den anden. Den højeste dosis skal tages om morgenen, når du vågner, mindst 30 minutter før morgenmaden. Den laveste dosis tages 8 timer senere.

Dosiskombinationerne er:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Din behandling vil normalt begynde med en dosis på 45 mg om morgenen og 15 mg 8 timer senere. Din læge kan øge din dosis gradvist til en maksimal kombination på 90 mg, når du vågner og 30 mg efter 8 timer. For at finde den bedste dosis vil din læge jævnligt kontrollere, hvor godt du kan tåle en ordineret dosis. Du skal altid tage den højeste dosiskombination, du kan tåle, og som din læge har ordineret.

Hvis du tager andre lægemidler, som kan øge virkningen af Jinarc, kan du eventuelt få lavere doser. I dette tilfælde kan din læge ordinere Jinarc tabletter med 30 mg eller 15 mg tolvaptan, som skal tages én gang dagligt om morgenen.

Administration

Tabletterne sluges hele med et glas vand.

Morgendosis skal tages mindst 30 minutter før morgenmaden. Den anden daglige dosis kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Jinarc

Hvis du har taget flere tabletter end den ordinerede dosis, **skal du straks drikke rigeligt med vand og kontakte din læge eller nærmeste hospital.** Husk at tage medicinens emballage med, så de ved, hvad du har taget. Hvis du tager den højeste dosis meget sent på dagen, kan det være, at du skal på toilettet hyppigere om natten.

Hvis du har glemt at tage Jinarc

Hvis du har glemt at tage din medicin, skal du tage dosis, så snart du husker det samme dag. Hvis du glemmer at tage dine tabletter den ene dag, skal du tage den normale dosis den næste dag. Du må **IKKE** tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Jinarc

Hvis du holder op med at tage dette lægemiddel, kan dine cyster vokse lige så hurtigt, som de gjorde, før du begyndte at blive behandlet med Jinarc. Derfor bør du kun holde op med at tage dette lægemiddel, hvis du får bivirkninger, der kræver akut lægehjælp (se pkt. 4) eller hvis din læge har sagt, at du skal stoppe.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger:

Hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger, kan du få brug for akut lægehjælp. Hold op med at tage Jinarc og kontakt straks en læge eller nærmeste hospital, hvis du:

- har svært ved at lade vandet.
- opdager hævelse i ansigtet, på læberne eller på tungen, hvis du har kløe, generaliseret udslæt eller hvæsende vejrtrækning eller åndenød (symptomer på en allergisk reaktion).

Jinarc kan bevirke, at din lever ikke fungerer rigtigt.

Kontakt din læge, hvis du oplever symptomer som kvalme, opkastning, feber, træthed, appetitløshed, mavesmerter, mørk urin, gulsot (gulfarvning af hud og øjne), kløende hud eller led- og muskelsmerter med feber.

Andre bivirkninger:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- tørst (der gør det nødvendigt at drikke store mængder vand)
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- mundtørhed
- større behov for at lade vandet eller oftere vandladning
- træthed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- dehydrering
- højt indhold af natrium, urinsyre og sukker i blodet
- nedsat appetit
- smagsforstyrrelser
- urinsyre
- søvnproblemer
- besvimelse
- hjertebanken
- åndenød
- mavesmerter
- følelse af mæthed eller ubehag i maven
- forstoppelse
- halsbrand
- unormal leverfunktion
- tør hud
- udslæt
- kløe
- nældefeber
- ledsmerter
- muskelkramper
- muskelsmerter
- almen svaghed
- forhøjede niveauer af leverenzymet i blodet
- vægttab
- vægtøgning

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- forhøjet bilirubin (et stof, der kan forårsage gulfarvning af hud eller øjne) i blodet

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- allergiske reaktioner (se ovenfor)

- generaliseret udslæt
- akut leversvigt
- øget niveau af kreatininfosfokinase (et enzym, der måler muskel- og hjertefunktionen) i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, etuiet eller blisteren efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Jinarc indeholder

- Aktivt stof: tolvaptan.
Hver 15 mg tablet indeholder 15 mg tolvaptan.
Hver 30 mg tablet indeholder 30 mg tolvaptan.
Hver 45 mg tablet indeholder 45 mg tolvaptan.
Hver 60 mg tablet indeholder 60 mg tolvaptan.
Hver 90 mg tablet indeholder 90 mg tolvaptan.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se punkt 2), majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, indigocarmin aluminium lake (E 132).

Udseende og pakningsstørrelser

Jinarc tabletternes forskellige styrker har forskellige former og prægning:

15 mm tablet: blå, trekantet, præget med "OTSUKA" og "15" på den ene side.

30 mm tablet: blå, rund, præget med "OTSUKA" og "30" på den ene side.

45 mm tablet: blå, firkantet, præget med "OTSUKA" og "45" på den ene side.

60 mm tablet: blå, modificeret rektangulær, præget med "OTSUKA" og "60" på den ene side.

90 mm tablet: blå, femkantet, præget med "OTSUKA" og "90" på den ene side.

Din medicin leveres i følgende pakningsstørrelser:

Jinarc 15 mg tabletter: pakninger indeholdende 7 tabletter eller 28 tabletter

Jinarc 30 mg tabletter: pakninger indeholdende 7 tabletter eller 28 tabletter

Jinarc 45 mg tabletter + Jinarc 15 mg tabletter: pakninger (blistre med eller uden etui) indeholdende 14 tabletter (7 tabletter i den højeste styrke + 7 tabletter i den laveste styrke),

28 tabletter (14 tabletter i den højeste styrke + 14 tabletter i den laveste styrke) eller
56 tabletter (28 tabletter i den højeste styrke + 28 tabletter i den laveste styrke).

Jinarc 60 mg tabletter + Jinarc 30 mg tabletter: pakninger (blistre med eller uden etui) indeholdende
14 tabletter (7 tabletter i den højeste styrke + 7 tabletter i den laveste styrke),
28 tabletter (14 tabletter i den højeste styrke + 14 tabletter i den laveste styrke) eller
56 tabletter (28 tabletter i den højeste styrke + 28 tabletter i den laveste styrke).

Jinarc 90 mg tabletter + Jinarc 30 mg tabletter: pakninger (blistre med eller uden etui) indeholdende
14 tabletter (7 tabletter i den højeste styrke + 7 tabletter i den laveste styrke),
28 tabletter (14 tabletter i den højeste styrke + 14 tabletter i den laveste styrke) eller
56 tabletter (28 tabletter i den højeste styrke + 28 tabletter i den laveste styrke).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Malta

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

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tolvaptan (indiceret for voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD)) er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af forhåndenværende data vedrørende risikoen for øget serum-kreatininfosfokinase (CPK) fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng og en positiv de-challenge anser PRAC en kausal sammenhæng mellem tolvaptan (indiceret til voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD)) og øget CPK som i det mindste en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende tolvaptan (indiceret til voksne med ADPKD) skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tolvaptan (indiceret til voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD)) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende tolvaptan (indiceret til voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom) forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.