

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Jinarc 15 mg tabletter

En tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

En 15 mg tablett innehåller cirka 35 mg laktos (som monohydrat).

### Jinarc 30 mg tabletter

En tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

En 30 mg tablett innehåller cirka 70 mg laktos (som monohydrat).

### Jinarc 15 mg tabletter + Jinarc 45 mg tabletter

En 15 mg tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

En 45 mg tablett innehåller 45 mg tolvaptan.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

En 15 mg tablett innehåller cirka 35 mg laktos (som monohydrat).

En 45 mg tablett innehåller cirka 12 mg laktos (som monohydrat).

### Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 60 mg tabletter

En 30 mg tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

En 60 mg tablett innehåller 60 mg tolvaptan.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

En 30 mg tablett innehåller cirka 70 mg laktos (som monohydrat).

En 60 mg tablett innehåller cirka 16 mg laktos (som monohydrat).

### Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 90 mg tabletter

En 30 mg tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

En 90 mg tablett innehåller 90 mg tolvaptan.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

En 30 mg tablett innehåller cirka 70 mg laktos (som monohydrat).

En 90 mg tablett innehåller cirka 24 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

### Jinarc 15 mg tabletter

Blå, trekantig (större axel: 6,58 mm, mindre axel: 6,20 mm), svagt konvex, präglad med "OTSUKA" och "15" på ena sidan.

#### Jinarc 30 mg tabletter

Blå, rund (diameter: 8 mm), svagt konvex, präglad med "OTSUKA" och "30" på ena sidan.

#### Jinarc 15 mg tabletter + Jinarc 45 mg tabletter

15 mg tablett: blå, trekantig (större axel: 6,58 mm, mindre axel: 6,20 mm), svagt konvex, präglad med "OTSUKA" och "15" på ena sidan.

45 mg tablett: blå, fyrkantig (6,8 mm på en sida, större axel: 8,2 mm), svagt konvex, präglad med "OTSUKA" och "45" på ena sidan.

#### Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 60 mg tabletter

30 mg tablett: blå, rund (diameter: 8 mm), svagt konvex, präglad med "OTSUKA" och "30" på ena sidan.

60 mg tablett: blå, modifierad rektangulär (större axel: 9,9 mm, mindre axel: 5,6 mm), svagt konvex, präglad med "OTSUKA" och "60" på ena sidan.

#### Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 90 mg tabletter

30 mg tablett: blå, rund (diameter: 8 mm), svagt konvex, präglad med "OTSUKA" och "30" på ena sidan.

90 mg tablett: blå, femsidig (större axel: 9,7 mm, mindre axel: 9,5 mm), svagt konvex, präglad med "OTSUKA" och "90" på ena sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Jinarc är avsett för att bromsa progress av cystbildning och njurinsufficiens hos vuxna med autosomal dominant polycystisk njursjukdom (ADPKD). Behandling initieras i CKD-stadium 1-4, till patienter med evidens för snabbt progredierande sjukdom (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Tolvaptanbehandling måste sättas in och övervakas under ledning av läkare med specialkunskap om hantering av ADPKD och fullständig kännedom om riskerna med tolvaptanbehandling inklusive levertoxicitet och övervakningskrav (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

Jinarc administreras två gånger dagligen i regimer med delade doser på 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg eller 90 mg + 30 mg. Morgondosen tas minst 30 minuter före frukosten. Den andra dagliga dosen kan tas med eller utan mat. Enligt dessa regimer med delade doser är de totala dagliga doserna 60, 90 eller 120 mg.

#### *Dostitrering*

Den inledande dosen är 60 mg tolvaptan per dag som en delad dos på 45 mg + 15 mg (45 mg tas vid uppvaknandet och före frukosten och 15 mg tas 8 timmar senare). Den inledande dosen ska titreras uppåt till en regim med delade doser på 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per dag och sedan till en målregim med delade doser på 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) per dag, om detta tolereras, med minst en veckas intervall mellan titreringarna. Dostitrering måste göras med försiktighet så att man kan försäkra sig om att höga doser inte tolereras dåligt på grund av alltför snabb upptitrering. Patienter kan nedtitreras till lägre doser baserat på tolerabilitet. Patienter måste underhållsbehandlas på den högsta tolvaptandos som kan tolereras.

Målet med dostitrering är att blockera vasopressinaktiviteten vid njurens V2-receptor så fullständigt och konstant som möjligt, samtidigt som en acceptabel vätskebalans upprätthålls (se avsnitt 4.4).

Mätningar av urinosmolalitet rekommenderas för att övervaka om vasopressinhämningen är tillräcklig. Regelbundna kontroller av plasmaosmolalitet eller serumnatrium (för att beräkna plasmaosmolaritet)

och/eller kroppsvikt bör övervägas för att övervaka risken för dehydrering sekundärt till aquaresis-effekterna av tolvaptan om patientens vattenintag skulle vara för lågt. Säkerhet och effekt för Jinarc i CKD-stadium 5 har inte utretts tillräckligt och därför ska tolvaptanbehandling avbrytas om njurinsufficiens progredierar till CKD-stadium 5. Morgondosen med Jinarc ska tas minst 30 minuter före frukosten. Den andra dagliga dosen kan tas med eller utan mat. Behandlingen måste avbrytas om förmågan att dricka eller tillgången till vatten är begränsad (se avsnitt 4.4).

Tolvaptan får inte tas tillsammans med grapefruktjuice (se avsnitt 4.5). Patienter ska instrueras att dricka tillräckliga mängder vatten eller andra vattenbaserade vätskor (se avsnitt 4.4).

#### *Dosjustering för patienter som tar starka CYP3A-hämmare*

För patienter som tar starka CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5) måste tolvaptandosererna sänkas enligt följande:

Daglig delad tolvaptandos	Sänkt dos (en gång dagligen)
90+30 mg	30 mg (ytterligare sänkning till 15 mg om 30 mg inte tolereras väl)
60+30 mg	30 mg (ytterligare sänkning till 15 mg om 30 mg inte tolereras väl)
45+15 mg	15 mg

#### *Dosjusteringar för patienter som tar måttliga CYP3A-hämmare*

För patienter som tar måttliga CYP3A-hämmare måste tolvaptandosererna sänkas enligt följande:

Daglig delad tolvaptandos	Sänkt delad dos
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

Ytterligare sänkningar måste övervägas om patienter inte kan tolerera de sänkta tolvaptandosererna.

#### *Äldre population*

Plasmakoncentrationer av tolvaptan påverkas inte av stigande ålder. Säkerhet och effekt för tolvaptan hos ADPKD-patienter över 50 år har ännu inte fastställts.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Tolvaptan är kontraindicerat till patienter med anuri (se avsnitt 4.3).

Dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt njurfunktion. Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med en kreatininclearance < 10 ml/min eller på patienter som genomgår dialys. Risken för leverskador hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (dvs. eGFR < 20) kan vara förhöjd; dessa patienter ska övervakas noga avseende levertoxicitet. Data för patienter i CKD-stadium 3 är mer begränsade än för patienter i stadium 1 eller 2 (se avsnitt 5.1).

#### *Nedsatt leverfunktion*

För patienter med gravt nedsatt leverfunktion måste nyttan och riskerna med Jinarc-behandling utvärderas noga. Patienter måste behandlas med försiktighet och leverenzymmer måste kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4). Jinarc är kontraindicerat för patienter med förhöjda leverenzymmer och/eller tecken eller symtom på leverskada före insättningen av behandling som uppfyller kraven på permanent utsättning av tolvaptan (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A och B).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för tolvaptan för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Tolvaptan rekommenderas inte i den pediatrika åldersgruppen.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Tabletter måste sväljas hela utan att tuggas och tillsammans med ett glas vatten.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot benzazepin eller benzazepinderivat (se avsnitt 4.4).
- Förhöjda leverenzymerna och/eller tecken eller symtom på leverskada före insättningen av behandling som uppfyller kraven på permanent utsättning av tolvaptan (se avsnitt 4.4).
- Anuri
- Volymförlust
- Hypernatremi
- Patienter som inte kan känna eller reagera på törst
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Idiosynkratisk levertoxicitet

Tolvaptan har associerats med idiosynkratiska förhöjningar av alanin- och aspartataminotransferaser (ALAT och ASAT) i blodet med sällsynta fall av samtidigt förhöjt totalt bilirubin.

Erfarenheten av tolvaptan vid ADPKD efter marknadsgodkännandet inkluderar rapport om akut leversvikt som krävt levertransplantation.

I en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning på patienter med ADPKD, observerades en höjning ( $> 3 \times$  övre normalgränsen [ULN]) av ALAT hos 4,4 % (42/958) av patienterna på tolvaptan och hos 1,0 % (5/484) av patienterna på placebo, medan en höjning ( $> 3 \times$  ULN) av ASAT observerades hos 3,1 % (30/958) av patienterna på tolvaptan och 0,8 % (4/484) av patienterna på placebo. Två (2/957, 0,2 %) av dessa tolvaptanbehandlade patienter, liksom en tredje patient från en förlängd öppen prövning, uppvisade höjningar av leverenzymerna ( $> 3 \times$  ULN) med samtidiga höjningar av totalt bilirubin ( $> 2 \times$  ULN). Tiden för debuten av hepatocellulär skada (med ALAT-höjningar  $> 3 \times$  ULN) var inom 3 till 14 månader efter insättningen av behandling och dessa höjningar var reversibla, så att ALAT återgick till  $< 3 \times$  ULN inom 1 till 4 månader. Dessa samtidiga höjningar var reversibla vid snabb utsättning av tolvaptan, men de utgör en potential för allvarlig leverskada. Liknande förändringar med andra läkemedel har associerats med potentialen att orsaka irreversibel och potentiellt livshotande leverskada.

#### **Förskrivande läkare måste följa nedanstående erforderliga säkerhetsåtgärder fullt ut.**

För att minska risken för allvarlig och/eller irreversibel leverskada, krävs blodtester för levertransaminaser och bilirubin innan Jinarc sätts in. Testerna ska fortsätta göras varje månad i 18 månader och därefter med regelbundna 3-månadersintervall. Samtidig övervakning avseende symtom som kan indicera leverskada (t.ex. trötthet, anorexi, illamående, obehag i övre högra delen av buken, kräkning, feber, utslag, klåda, mörk urin eller gulsot) rekommenderas.

Om en patient uppvisar onormala nivåer av ALAT, ASAT eller totalt bilirubin före insättning av behandling som uppfyller kriterierna för permanent utsättning (se nedan) är användningen av tolvaptan kontraindicerad (se avsnitt 4.3). I fall av onormala baslinjenivåer under gränserna för permanent utsättning kan behandling sättas in endast om den potentiella nyttan med behandling överväger de potentiella riskerna och leverfunktionstestning måste fortsätta med tätare frekvens. Råd från en hepatolog rekommenderas.

Under de första 18 behandlingsmånaderna kan Jinarc endast ges till patienter vars läkare har fastställt att leverfunktionen medger fortsatt behandling.

Vid debuten av symtom eller tecken som är förenliga med leverskada eller om kliniskt signifikanta onormala höjningar av ALAT eller ASAT upptäcks under behandling, måste administreringen av Jinarc omedelbart avbrytas och upprepade tester av ALAT, ASAT, totalt bilirubin och alkaliskt fosfat (AP) måste göras snarast möjligt (helst inom 48–72 timmar). Testning måste fortsätta med

tätare frekvens tills symtom/tecken/laboratorieavvikelser stabiliseras eller går över, varefter Jinarc kan återinsättas.

Enligt nuvarande klinisk praxis bör behandling med Jinarc avbrytas vid bekräftelse på oförminskade eller stigande transaminasnivåer och sätts ut permanent om signifikanta höjningar och/eller kliniska symtom på leverskada kvarstår.

Rekommenderade riktlinjer för permanent utsättning inkluderar:

- ALAT eller ASAT > 8 gånger ULN
- ALAT eller ASAT > 5 gånger ULN i mer än 2 veckor
- ALAT eller ASAT > 3 gånger ULN och (totalt bilirubin > 2 gånger ULN eller internationell normaliserad kvot [INR] > 1,5)
- ALAT eller ASAT > 3 gånger ULN med kvarstående symtom på leverskada som anges ovan.

Om nivåerna av ALAT och ASAT kvarstår under 3 gånger den övre normalgränsen (ULN), kan behandlingen med Jinarc återinsättas med försiktighet, med frekvent övervakning vid samma eller lägre doser, eftersom transaminasnivåerna verkar stabiliseras hos vissa patienter under fortsatt behandling.

### Tillgång till vatten

Tolvaptan kan ge upphov till biverkningar kopplade till vattenförlust, såsom törst, polyuri, nokturi och pollakiuri (se avsnitt 4.8). Därför måste patienter ha tillgång till vatten (eller andra vattenbaserade vätskor) och kunna dricka tillräckliga mängder av dessa vätskor (se avsnitt 4.2). Patienter måste instrueras att dricka vatten eller andra vattenbaserade vätskor vid första tecken på törst för att undvika alltför intensiv törst eller dehydrering.

Dessutom måste patienter dricka 1–2 glas vätska före sängdags oavsett om de är törstiga eller inte och fylla på med mer vätska under natten vid varje episod av nokturi.

### Dehydrering

Volymstatus måste övervakas för patienter som tar tolvaptan eftersom behandling med tolvaptan kan leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Om dehydrering blir märkbar bör lämpliga åtgärder vidtas, vilka kan inkludera behovet av att avbryta eller sänka dosen av tolvaptan och öka vätskeintaget. Särskild försiktighet måste vidtas för patienter med sjukdomar som försämrar lämpligt vätskeintag eller som löper ökad risk för vattenförlust, t.ex. i fall av kräkning eller diarré.

### Obstruktion av urinutflöde

Urinutflöde måste säkras. Patienter med partiell obstruktion av urinutflödet, t.ex. patienter med prostatahypertrofi eller försämrad miktions, löper en ökad risk för att utveckla akut urinretention.

### Vätske- och elektrolytbalans

Vätske- och elektrolytstatus måste övervakas för alla patienter. Administrering av tolvaptan inducerar riklig utsöndring av elektrolytfritt vatten (aquaresis) och kan orsaka dehydrering och höjningar av serumnatrium (se avsnitt 4.8) och är kontraindicerat till patienter med hypernatremi (se avsnitt 4.3). Därför måste serumkreatinin, elektrolyter och symtom på elektrolytobalans (t.ex. yrsel, svimning, palpitationer, konfusion, svaghet, ostadig gång, hyperreflexi, krampanfall, koma) bedömas före samt efter starten av tolvaptan för att övervaka eventuell dehydrering.

Vid långvarig behandling måste elektrolyter kontrolleras minst var tredje månad.

### Onormalt serumnatrium

Avvikelse i serumnatrium (hyponatremi eller hypernatremi) före behandlingen måste korrigeras innan tolvaptanbehandling inleds.

## Anafylaxi

Efter godkännandet för försäljning har anafylaxi (inklusive anafylaktisk chock och generaliserat utslag) rapporterats vid enstaka tillfällen efter administrering av tolvaptan. Denna typ av reaktion uppkom efter den första administreringen av tolvaptan. Patienterna måste monitoreras noggrant under behandlingen. Patienter med kända överkänslighetsreaktioner mot benzazepin eller benzazepinderivat (t.ex. benzazepin, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) kan löpa risk för överkänslighetsreaktioner mot tolvaptan (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Om en anafylaktisk reaktion eller andra allvarliga allergiska reaktioner uppkommer, måste administreringen av tolvaptan upphöra omedelbart och lämplig behandling sättas in. Eftersom överkänslighet är en kontraindikation (se avsnitt 4.3) får behandling aldrig sättas in igen efter en anafylaktisk reaktion eller andra allvarliga allergiska reaktioner.

## Laktos

Jinarc innehåller laktos som ett hjälpämne. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## Diabetes mellitus

Diabetespatienter med en förhöjd glukoskoncentration (t.ex. högre än 300 mg/dl) kan uppvisa pseudohyponatremi. Detta tillstånd måste uteslutas före och under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan orsaka hyperglykemi (se avsnitt 4.8). Därför måste diabetespatienter som behandlas med tolvaptan följas noggrant. Detta gäller särskilt patienter med otillräckligt kontrollerad typ II-diabetes.

## Ökningar av urinsyra

Minskad urinsyraclearance via njuren är en känd effekt av tolvaptan. I en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning av patienter med ADPKD, rapporterades potentiellt kliniskt signifikant ökad urinsyra (högre än 10 mg/dl) med en högre frekvens hos tolvaptanpatienter (6,2 %) jämfört med placebobehandlade patienter (1,7 %). Biverkningar i form av gikt rapporterades mer frekvent för tolvaptanbehandlade patienter (28/961, 2,9 %) än för patienter som fick placebo (7/483, 1,4 %). Dessutom observerades ökad användning av allopurinol och andra läkemedel som används för att behandla gikt i den dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningen. Effekter på serumurinsyra kan hänföras till de reversibla renala hemodynamiska förändringar som uppkommer som svar på tolvaptans effekter på urinosmolalitet och kan vara kliniskt relevanta. Händelser med ökad urinsyra och/eller gikt var emellertid inte allvarliga och ledde inte till att behandlingen avbröts i den dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningen. Urinsyrakoncentrationer bör utvärderas före insättning av behandling med Jinarc, och när det är indicerat under behandlingen baserat på symtom.

## Effekt av tolvaptan på glomerulär filtrationshastighet (GFR)

En reversibel minskning av GFR har observerats i ADPKD-prövningar vid insättningen av tolvaptanbehandling.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för tolvaptan

#### *CYP3A-hämmare*

Samtidig användning av läkemedel som är måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erytromycin, flukonazol,

fosamprenavir, imatinib, verapamil) eller starka CYP3A-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin) ökar tolvaptanexponeringen.

Samtidig administrering av tolvaptan och ketokonazol ledde till en ökning på 440 % av arean under kurvan för tid-koncentration (AUC) och en ökning på 248 % av maximal observerad plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) för tolvaptan.

Samtidig administrering av tolvaptan och flukonazol, som är en måttlig CYP3A-hämmare, ledde till en ökning på 200 % av AUC och en ökning på 80 % av  $C_{max}$  för tolvaptan.

Samtidig administrering av tolvaptan och grapefruktjuice, en måttlig till stark CYP3A-hämmare, gav en fördubbling av maximala tolvaptankoncentrationer ( $C_{max}$ ).

Dossänkning av tolvaptan rekommenderas för patienter medan de tar måttliga eller starka CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.2). Patienter som tar måttliga eller starka CYP3A-hämmare måste hanteras med försiktighet, särskilt om CYP3A-hämmarna tas oftare än en gång per dag.

#### *CYP3A-inducerare*

Samtidig användning av läkemedel som är starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin) sänker exponering och effekt av tolvaptan. Samtidig administrering av tolvaptan och rifampicin sänker  $C_{max}$  och AUC för tolvaptan med cirka 85 %. Därför bör samtidig administrering av tolvaptan och starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenytoin, karbamazepin och johannesört) undvikas.

#### *Samtidig administrering med läkemedel som ökar serumnatriumkoncentration*

Det finns ingen erfarenhet från kontrollerade kliniska prövningar med samtidig användning av tolvaptan och hyperton natriumkloridlösning, orala natriumformuleringar och läkemedel som ökar serumnatriumkoncentration. Läkemedel med högt natriuminnehåll, t.ex. analgetiska bruspreparat och vissa natriuminnehållande behandlingar för dyspepsi kan också öka serumnatriumkoncentrationen. Samtidig användning av tolvaptan och läkemedel som ökar serumnatriumkoncentration kan leda till en högre risk för att utveckla hypernatremi (se avsnitt 4.4) och rekommenderas därför inte.

#### *Diuretika*

Tolvaptan har inte studerats omfattande för ADPKD i kombination med diuretika. Samtidigt som det inte verkar finnas någon synergistisk eller additiv effekt av samtidig användning av tolvaptan med loop-diuretika och tiaziddiuretika, har varje klass av diuretika potentialen att leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Om dehydrering eller njurdysfunktion blir märkbar, måste lämpliga åtgärder sättas in, vilket kan innefatta behovet av att avbryta eller sänka doser av tolvaptan och/eller diuretika och ökat vätskeintag. Andra potentiella orsaker till njurdysfunktion eller dehydrering måste utredas och åtgärdas.

#### Effekt av tolvaptan på farmakokinetiken för andra läkemedel

##### *CYP3A-substrat*

Hos friska försökspersoner hade tolvaptan, som är CYP3A-substrat, ingen effekt på plasmakoncentrationerna för vissa andra CYP3A-substrat (t.ex. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan ökade plasmanivåerna av lovastatin med 1,3 till 1,5 gånger. Även om denna ökning saknar klinisk relevans, indicerar den att tolvaptan potentiellt kan öka exponeringen för CYP3A4-substrat.

##### *Transportsubstrat*

*In vitro*-studier indicerar att tolvaptan är ett substrat och en kompetitiv hämmare av P-glykoprotein (P-gp). *In vitro*-studier indicerar att tolvaptan eller dess smörsyrametabolit kan ha potentialen att hämma transportörerna OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP och OCT1. *Steady state*-digoxinkoncentrationer ökades (1,3 gånger i maximal observerad plasmakoncentration [ $C_{max}$ ] och 1,2 gånger i area under kurvan för plasmakoncentration-tid under doseringsintervallet [ $AUC_{\tau}$ ] vid samtidig administrering med flera doser av tolvaptan på 60 mg en gång dagligen. Patienter som får digoxin eller andra P-gp-substrat med smal terapeutisk bredd (t.ex. dabigatran) måste därför hanteras med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter när de behandlas med tolvaptan. Statiner som ofta användes i den pivotala fas 3-prövningen av tolvaptan (t.ex. rosuvastatin och pitavastatin) är substrat av OATP1B1 eller OATP1B3, men ingen skillnad kunde dock observeras i biverkningsprofilen under den pivotala fas 3-prövningen för tolvaptan vid ADPKD. Om substrat av



OATP1B1 och OATP1B3 (t.ex. statiner som rosuvastatin och pitavastatin), substrat av OAT3 (t.ex. metotrexat, ciprofloxacin), substrat av BCRP (t.ex. sulfasalazin) eller substrat av OCT1 (t.ex. metformin) administreras samtidigt som tolvaptan, måste patienter hanteras med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter av dessa läkemedel.

#### *Diuretika eller icke-diuretiska anti-hypertensiva läkemedel*

Blodtryck i stående ställning mättes inte rutinemässigt i ADPKD-prövningar, och därför kan en risk för ortostatisk/postural hypotoni på grund av en farmakodynamisk interaktion med tolvaptan inte uteslutas.

#### *Samtidig administrering med vasopressinanaloger*

Förutom dess renala aquaresis-effekt (ökar utsöndring av elektrolytfritt vatten), kan tolvaptan blockera vaskulära vasopressin V2-receptorer som är involverade i frisättningen av koagulationsfaktorer (t.ex. von Willebrand-faktor) från endotelceller. Därför kan effekten av vasopressinanaloger, t.ex. desmopressin, försvagas hos patienter som använder sådana analoger för att förhindra eller kontrollera blödning när de administreras samtidigt med tolvaptan. Vi rekommenderar inte administrering av Jinarc samtidigt med vasopressinanaloger.

#### *Rökning och alkohol*

Data relaterade till rökning- eller alkoholanamnes i ADPKD-prövningar är alltför begränsade för att man ska kunna fastställa möjliga interaktioner mellan rökning eller alkohol och effekt och säkerhet för ADPKD-behandling med tolvaptan.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av tolvaptan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Fertila kvinnor måste använda adekvata preventivmetoder under användning av Jinarc. Jinarc får inte användas under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Amning

Det är okänt om tolvaptan utsöndras i bröstmjolk. Studier på råttor har visat utsöndring av tolvaptan i modersmjolk.

Den potentiella risken för människa är okänd. Jinarc är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

### Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Jinarc har en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner måste man dock ta hänsyn till att det ibland kan förekomma yrsel, asteni eller trötthet.

## **4.8 Biverkningar**

### Summering av säkerhetsprofilen

De farmakodynamiskt förutsägbara och oftast rapporterade biverkningarna är törst, polyuri, nokturi och pollakiuri som uppkommer hos cirka 55 %, 38 %, 29 % respektive 23 % av patienterna. Tolvaptan

har dessutom associerats med idiosynkratiska förhöjningar av alanin- och aspartataminotransferaser (ALAT och ASAT) i blodet i sällsynta fall av samtidigt förhöjt totalt bilirubin.

### Biverkningslista i tabellform

Förekomsten av biverkningar associerade med tolvaptanbehandling är sammanställd i tabellform nedan. Tabellen är baserad på biverkningar som rapporterats i kliniska studier och/eller vid användning efter marknadsintroduktion.

Alla biverkningar anges enligt organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras i respektive frekvenskategori efter fallande svårighetsgrad.

Frekvensen av biverkningar som rapporterats vid användning efter marknadsintroduktion kan inte fastställas eftersom de baseras på spontana rapporter. Följaktligen klassificeras frekvensen av dessa biverkningar som "ingen känd frekvens".

	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens*</b>
<b>Immunsystemet</b>				Anafylaktisk chock, Generaliserat utslag
<b>Metabolism och nutrition</b>	Polydipsi	Dehydrering, Hypernatremi, Nedsatt aptit, Hyperurikemi, Hyperglykemi		
<b>Psykiska störningar</b>		Insomni		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk, Yrsel			
<b>Hjärtat</b>		Palpitationer		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Dyspné		
<b>Magtarmkanalen</b>	Diarré, Muntorrhet	Buksmärtor, Utspänd buk, Förstoppning, Dyspepsi, Gastroesofageal Refluxsjukdom		
<b>Lever och gallvägar</b>		Onormal leverfunktion		Akut leversvikt <sup>1</sup>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Utslag, Klåda		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Muskelspasmer		
<b>Njurar och urinvägar</b>	Nokturi, Pollakiuri, Polyuri			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Trötthet, Törst	Asteni		

	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens*</b>
<b>Undersökningar</b>		Höjt alaninaminotransferas, Höjt aspartataminotransferas, Viktminskning	Ökat bilirubin	

\* rapporterat under övervakningen efter marknadsgodkännandet av tolvaptan för annan indikation

<sup>1</sup> observerat efter marknadsgodkännandet för tolvaptan vid ADPKD. Levertransplantation krävdes.

#### Beskrivning av selekterade biverkningar

För att minska risken för allvarlig eller irreversibel leverskada, krävs blodtester för levertransaminaser innan Jinarc sätts in. Testerna ska fortsätta göras varje månad i 18 månader och därefter med regelbundna 3-månadersintervall (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna är kopplade till vattenförlust. Därför är det av största vikt att patienter har tillgång till vatten och kan dricka tillräckliga mängder vätska. Volymstatus för patienter som tar tolvaptan måste övervakas för att förhindra dehydrering (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Orala engångsdoser på upp till 480 mg (4 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen) och flergångsdoser på upp till 300 mg en gång dagligen i 5 dagar har tolererats väl i kliniska prövningar på friska försökspersoner. Det finns ingen specifik antidot för tolvaptanförgiftning. Tecknen och symtomen på en akut överdos kan väntas vara identiska med tecknen på alltför kraftig farmakologisk effekt: en ökning av koncentrationen av serumnatrium, polyuri, törst och dehydrering/hypovolemi. Ingen mortalitet observerades hos råttor eller hundar efter orala engångsdoser på 2 000 mg/kg (högsta möjliga dos). En oral engångsdos på 2 000 mg/kg var dödlig hos möss och symtom på toxicitet hos påverkade möss inkluderade sänkt rörelseaktivitet, ostadig gång, tremor och hypotermi. För patienter med misstänkt tolvaptanöverdos rekommenderas bedömning av vitala tecken, elektrolytkoncentrationer, EKG och vätskestatus. Lämplig ersättning av vatten och/eller elektrolyter måste fortsätta tills aquaresis avtar. Dialys är eventuellt inte effektivt när det gäller att avlägsna tolvaptan på grund av dess höga bindningsaffinitet för humant plasmaprotein (> 98 %).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: diuretika, vasopressinantagonister, ATC-kod: C03XA01.

#### Verkningsmekanism

Tolvaptan är en vasopressinantagonist som specifikt blockerar bindningen av arginin-vasopressin (AVP) vid V2-receptorerna i nefronets distala delar. Tolvaptans affinitet för den humana V2-receptorn är 1,8 gånger den för kroppseget AVP.

#### Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska effekterna av tolvaptan har bestämts på friska försökspersoner och patienter med ADPKD från CKD-stadie 1 till 4. Effekter på utsöndring av fritt vatten och urinvolym är

märkbara genom alla CKD-stadier med mindre absoluta effekter observerade vid senare stadier, vilket är förenligt med det minskande antalet av helt fungerande nefron. Akuta reduktioner av medelvärdet för njurens totala volym observerades efter 3 veckors behandling i samtliga CKD-stadier, från -4,6 % för CKD-stadium 1 till -1,9 % för CKD-stadium 4.

### Klinisk effekt och säkerhet

Det primära fokuset för det kliniska programmet vid utveckling av tolvaptantabletter för behandling av ADPKD är en pivotal, multinationell, fas 3, randomiserad, placebokontrollerad singelstudie i vilken den långsiktiga säkerheten och effekten för perorala regimer av delade tolvaptandoser (titrerade mellan 60 mg/dag och 120 mg/dag) jämfört med placebo hos 1 445 vuxna patienter med ADPKD. Totalt har 14 kliniska prövningar med tolvaptan genomförts i hela världen till stöd för ADPKD-indikationen; 8 kliniska prövningar i USA, 1 i Nederländerna, 3 i Japan, 1 i Korea och den multinationella, pivotala fas 3-prövningen.

Den pivotala fas 3-prövningen (TEMPO 3:4, 156-04-251) inkluderade patienter från 129 kliniker i Syd- och Nordamerika, Japan, Europa och andra länder. Det primära målet med denna kliniska prövning var att utvärdera den långsiktiga effekten av tolvaptan vid ADPKD genom förändringen (%) av total njurvolym (TKV) för tolvaptanbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I denna kliniska prövning randomiserades totalt 1 445 vuxna patienter (ålder 18–50 år) med evidens för snabbt progredierande, tidig ADPKD (som uppfyllde modifierade Ravine-kriterier, total njurvolym [TKV]  $\geq$  750 ml, beräknad kreatininclearance  $\geq$  60 ml/min.) i förhållandet 2:1 till behandling med tolvaptan eller placebo. Patienter behandlades i upp till 3 år.

Grupperna som fick tolvaptan (n = 961) och placebo (n = 484) var väl matchade könsmässigt med en genomsnittsålder på 39 år. Inklusionskriterierna identifierade patienter som vid studiestart hade evidens för tidig sjukdomsprogress. Vid studiestart hade patienter en genomsnittlig beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) på 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI), och 79 % hade hypertoni och en medel-TKV på 1 692 ml (längdjusterad 972 ml/m). Cirka 35 % av patienterna hade kronisk njursjukdom (CKD) i stadium 1, 48 % CKD-stadium 2 och 17 % CKD-stadium 3 (eGFR/CKD-EPI). Dessa kriterier var användbara för att berika studiepopulationen med patienter som försämrades snabbt, och subgruppsanalyser baserat på stratifieringskriterier (ålder, TKV, GFR, albuminuri, hypertoni) indikerade att förekomsten av sådana riskfaktorer vid yngre åldrar förutsäger en snabbare sjukdomsprogress.

Resultaten av det primära effektmåttet, förändringshastigheten i TKV för patienter som randomiserats till tolvaptan (normaliserad som procent) jämfört med förändringshastigheten för patienter som fick placebo, var i hög grad statistiskt signifikant. Förändringshastigheten i TKV under 3 år var signifikant lägre för tolvaptanbehandlade patienter än för patienter som fick placebo: 2,80 % per år respektive 5,51 % per år (kvot för geometriskt medelvärde 0,974; 95 % CI, 0,969 till 0,980; p < 0,0001).

I förväg specificerade sekundära effektmått testades sekventiellt. Det första sekundära effektmåttet (ADPKD-progress) var tiden fram till multipla händelser av klinisk progress i form av:

- 1) försämrad njurfunktion (definierad som en kvarvarande [reproducerad under minst 2 veckor] reduktion på 25 % av reciprokt serumkreatinin under behandling [från titreringens slut till sista besöket med läkemedelsbehandling])
- 2) medicinskt signifikant njursmärta (definierad som behov av sjukskrivning, -analgetika; narkotiska och anti-nociceptiva medel eller radiologiska och kirurgiska ingrepp)
- 3) förvärrad hypertoni
- 4) förvärrad albuminuri

Den relativa frekvensen av ADPKD-relaterade händelser minskade med 13,5 % hos tolvaptanbehandlade patienter (riskkvot 0,87; 95 % CI, 0,78 till 0,97; p = 0,0095).

Resultatet av det viktiga sekundära samlade effektmåttet är främst relaterat till effekter på försämrad njurfunktion och medicinskt signifikant njursmärta. Njurfunktionshändelserna var 61,4 % mindre sannolika för tolvaptan jämfört med placebo (riskkvot 0,39; 95 % CI, 0,26 till 0,57; nominellt p-värde < 0,0001), medan händelser med njursmärta var 35,8 % mindre sannolika för

tolvaptanbehandlade patienter (riskkvot 0,64; 95 % CI, 0,47 till 0,89; nominellt p-värde= 0,007). Däremot hade tolvaptan ingen effekt vare sig på progress av hypertoni eller albuminuri.

TEMPO 4:4 är en öppen förlängningsstudie med 871 patienter som genomfört TEMPO 3:4. Dessa hämtas från 106 kliniker i 13 olika länder. Prövningen utvärderade effekterna av tolvaptan med avseende på säkerhet, TKV och eGFR hos patienter som fått aktiv behandling i 5 år (tidig behandling), jämfört med patienter som behandlats med placebo i 3 år och därefter bytt till aktiv behandling i 2 år (uppskjuten behandling).

Det primära effektmålet för TKV visade ingen skillnad i förändring (-1,7 %) under den 5-åriga behandlingen mellan patientgrupperna med tidig respektive uppskjuten behandling vid den fördefinierade statistiska signifikansströskeln ( $p = 0,3580$ ). Bägge gruppernas TKV-tillväxt saktades ned, jämfört med placebo under de 3 första åren, vilket tyder på att både patienter som fått tidig respektive uppskjuten tolvaptan-behandling haft likvärdig nytta av den.

Ett sekundärt effektmål som testade varaktigheten av positiva effekter på njurfunktionen visade att den bibehållna eGFR som iakttagits i slutet av den pivotala prövningen TEMPO 3:4 (3,01 till 3,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vid uppföljningsbesök 1 och 2) kunnat bibehållas under den öppna behandlingen. Denna skillnad upprätthölls i den tidigare specificerade MMRM-analysen (3,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95 % CI 1,462 till 4,836,  $p = 0,0003$ ) och med känslighetsanalyser där eGFR-data från baslinjen förts över (2,64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95 % CI 0,672 till 4,603,  $p = 0,0086$ ). Dessa data tyder på att Jinarc kan sänka njurfunktionens försämringstakt, och att denna nytta kvarstår så länge behandlingen varar.

I nuläget finns inga tillgängliga långtidsdata som kan visa huruvida långtidsbehandling med Jinarc fortsätter att sänka njurfunktionens försämringstakt och påverka det kliniska utfallet för ADPKD, inklusive fördröjd debut av njursjukdomens slutstadium.

Bestämning av genotyp för generna PKD1 och PKD2 utfördes hos flertalet av de patienter som ingick i den öppna förlängningsstudien (TEMPO 4:4) men resultaten är ännu inte kända.

Efter ytterligare 2 års tolvaptan-behandling, vilket innebar sammanlagt 5 års tolvaptan-behandling, identifierades inga nya säkerhetssignaler.

Den internationella, placebokontrollerade, dubbelblinda multicenterprövningen i fas 3 med randomiserad utsättning (156-13-210) jämförde effekt och säkerhet för tolvaptan (45–120 mg/dag) med placebo hos patienter som tolererat tolvaptan under en fem veckors titrerings- och inkörningsperiod med tolvaptan. Prövningen använde en design med randomiserad utsättning för att utöka med patienter som tolererat tolvaptan under en fem veckors enkelblindad period före randomiseringen, och bestod av en två veckor lång titreringsperiod och en tre veckor lång inkörningsperiod. Utformningen valdes för att minimera inverkan av tidigt avbrytande och uteblivna data för prövningens effektmått.

Sammanlagt 1 370 patienter (18–65 år) med kronisk njursjukdom (CKD) och eGFR mellan 25 och 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> för åldrar yngre än 56 år; eller eGFR mellan 25 och 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, plus minskning av eGFR > 2,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/år för åldrarna 56–65, randomiserades antingen till tolvaptan ( $n = 683$ ) eller placebo ( $n = 687$ ) och behandlades i 12 månader.

För randomiserade patienter, var den genomsnittliga beräknade glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) vid baslinjen 41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-epidemiologisk formel) och historisk TKV, tillgänglig för 318 patienter (23 %), var i genomsnitt 2 026 ml. Cirka 5 % hade en eGFR på 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller mer (CKD-stadium 2), cirka 75 % hade mindre än 60 och mer än 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-stadium 3) och cirka 20 % hade mindre än 30 men mer än 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-stadium 4). CKD-stadium 3 kan ytterligare delas upp i steg 3a 30 %, (eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> till mindre än 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och stadium 3b 45 %, (eGFR mellan 30 och 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Prövningens primära effektmått var förändringen av beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) från baslinjenivåer före behandlingen till bedömning efter behandlingen. Hos patienter som behandlats med tolvaptan var minskningen av eGFR signifikant mindre än hos patienter som behandlades med

placebo ( $p < 0,0001$ ). Den behandlingsskillnad i eGFR-förändring som observerats i denna prövning är 1,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, vilket motsvarar en 35-procentig förändring av de genomsnittliga (minsta kvadratmetoden) förändringarna av eGFR med -2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i tolvaptangruppen jämfört med -3,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i placebogruppen, vilket iaktogs under loppet av ett år. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var en jämförelse av effektiviteten av tolvaptanbehandling jämfört med placebo för att minska den årliga nedgången av eGFR-kurvan över alla uppmätta tidpunkter i prövningen. Dessa uppgifter visade också en signifikant nytta av tolvaptan jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ ).

Vid analys av undergrupper för primära och sekundära effektmått enligt CKD-stadium påvisades liknande, konsekventa behandlingseffekter jämfört med placebo för patienter i stadium 2, 3a, 3b samt 4 vid baslinjen.

En fördefinierad undergruppsanalys antydde att tolvaptan hade mindre effekt hos patienter över 55 års ålder, som är en undergrupp med markant långsammare grad av eGFR-försämring.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för tolvaptan för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för polycystisk njursjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter oral administrering absorberas tolvaptan snabbt och maximala plasmakoncentrationer uppkommer cirka 2 timmar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för tolvaptan är cirka 56 %. Om tolvaptan administrerades i samband med en måltid med högt fettinnehåll ökade de maximala koncentrationerna av tolvaptan upp till 2 gånger men AUC var oförändrad. Även om den kliniska relevansen av detta fynd är okänd, bör morgondosen tas på fastande mage för att minimera risken för ökad maximal exponering (se avsnitt 4.2).

### Distribution

Efter orala engångsdoser av  $\geq 300$  mg, ser det ut som om de maximala plasmakoncentrationerna planar ut, möjligen beroende på saturation av absorption. Tolvaptan binds reversibelt (98 %) till plasmaproteiner.

### Metabolism

Tolvaptan metaboliseras huvudsakligen i levern och nästan enbart av CYP3A. Tolvaptan är ett svagt CYP3A4-substrat och verkar sakna hämmande aktivitet. *In vitro*-studier indikerade att tolvaptan saknar hämmande aktivitet för CYP3A. Fjorton metaboliter har identifierats i plasma, urin och feces; alla utom en metaboliserades också av CYP3A. Endast oxo-smörtsyrametaboliten förekommer i mer än 10 % av total plasmaradioaktivitet; alla andra förekommer i lägre koncentrationer än tolvaptan. Tolvaptanmetaboliter bidrar föga eller inte alls till den farmakologiska effekten av tolvaptan; alla metaboliter saknar eller har en svag antagonistaktivitet för humana V2-receptorer jämfört med tolvaptan. Den terminala elimineringshalveringstiden är cirka 8 timmar och *steady state*-koncentrationer av tolvaptan erhålls efter den första dosen.

### Eliminering

Mindre än 1 % av intakt aktiv substans utsöndras oförändrad i urinen. Experiment med radioaktivt märkt tolvaptan visade att 40 % av radioaktiviteten återfanns i urinen och 59 % återfanns i feces, där oförändrat tolvaptan stod för 32 % av radioaktiviteten. Tolvaptan utgör endast en mindre komponent i plasma (3 %).

## Linjäritet

Efter orala engångsdoser visar värdena för  $C_{max}$  mindre än dosproportionella ökningarna från 30 till 240 mg och sedan en plattå vid doser från 240 till 480 mg; AUC ökar linjärt.

Efter flergångsdosering en gång per dag av 300 mg, ökade tolvaptanexponeringen endast 6,4 gånger jämfört med en dos på 30 mg. Vid regimer med delade doser på 30, 60 och 120 mg/dag till ADPKD-patienter, ökar tolvaptanexponeringen (AUC) linjärt.

## Farmakokinetik i särskilda populationer

### *Ålder*

Clearance av tolvaptan påverkas inte signifikant av ålder.

### *Nedsatt leverfunktion*

Effekten av lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A och B) på farmakokinetiken för tolvaptan undersöktes på 87 patienter med leversjukdom av olika orsaker. Inga kliniskt signifikanta förändringar av clearance har setts för doser från 5 till 60 mg. Mycket begränsad information är tillgänglig för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C).

I en populationsfarmakokinetisk analys för patienter med leverödem, var AUC för tolvaptan hos patienter med gravt (Child-Pugh-klass C) och lindrigt eller måttligt (Child-Pugh-klass A och B) nedsatt leverfunktion 3,1 och 2,3 gånger högre än hos friska försökspersoner.

### *Nedsatt njurfunktion*

I en populationsfarmakokinetisk analys för patienter med ADPKD, var tolvaptankoncentrationerna högre än hos friska försökspersoner, när njurfunktionen sjönk under eGFR på 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. En sänkning av eGFR<sub>CKD-EPI</sub> från 72,2 till 9,79 (ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) associerades med en reduktion på 32 % av total kroppsclearance.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Teratogenicitet noterades hos kaniner som fick 1 000 mg/kg/dag (7,5 gånger exponeringen från den humana dosen på 120 mg/dag på en AUC-basis). Inga teratogena effekter sågs hos kaniner vid 300 mg/kg/dag (cirka 1,25 till 2,65 gånger exponeringen för människor vid dosen på 120 mg/dag, baserat på AUC). I en peri- och postnatal studie på råttor sågs försenad benbildning och reducerad kroppsvikt hos ungarna vid den höga dosen på 1 000 mg/kg/dag. Två fertilitetsstudier på råttor visade effekter på föräldragenerationen (minskad födokonsumtion och kroppsviktökning, salivation), men tolvaptan påverkade inte reproduktionsprestandan hos hanar och det sågs inga effekter på fostren. Hos honor sågs onormala brunstcykler i båda studierna. Den högsta dos vid vilken inga toxiska effekter har iakttagits (NOAEL) för påverkan på reproduktion hos honor (100 mg/kg/dag) var cirka 8 gånger den maximala humana rekommenderade dosen på 120 mg/dag på en mg/m<sup>2</sup>-basis.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Majsstärkelse  
Hydroxietylcellulosa  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristallin cellulosa  
Indigokarmin aluminium lake

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

#### **4 år 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Jinarc 15 mg tabletter

7 eller 28 tabletter i PVC/aluminiumfolieblister

#### Jinarc 30 mg tabletter

7 eller 28 tabletter i PVC/aluminiumfolieblister

#### Jinarc 15 mg tabletter + Jinarc 45 mg tabletter

14 tabletter i 1 PVC/aluminiumfolieblister med 7 × 15 mg och 7 × 45 mg tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumfolieblister med 7 × 15 mg och 7 × 45 mg tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumfolieblister med 7 × 15 mg och 7 × 45 mg tabletter

#### Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 60 mg tabletter

14 tabletter i 1 PVC/aluminiumfolieblister med 7 × 30 mg och 7 × 60 mg tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumfolieblister med 7 × 30 mg och 7 × 60 mg tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumfolieblister med 7 × 30 mg och 7 × 60 mg tabletter

#### Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 90 mg tabletter

14 tabletter i 1 PVC/aluminiumfolieblister med 7 × 30 mg och 7 × 90 mg tabletter

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumfolieblister med 7 × 30 mg och 7 × 90 mg tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumfolieblister med 7 × 30 mg och 7 × 90 mg tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

#### Jinarc 15 mg tabletter

EU/1/15/1000/001-002

#### Jinarc 30 mg tabletter

EU/1/15/1000/003-004

#### Jinarc 15 mg tabletter + Jinarc 45 mg tabletter

EU/1/15/1000/005-007



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

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27/05/2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Jinarc lanseras i respektive medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med respektive nationell behörig myndighet om innehållet i och formatet för utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedia och distributionsmodaliteter. Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som väntas förskriva och/eller använda JINARC har tillgång till/föreses med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket för patient

Utbildningsprogrammet syftar till att säkerställa medvetenhet om den potentiella risken för levertoxicitet och tillhandahålla vägledning för hantering av denna risk och vikten av graviditetsprevention före insättandet av och under behandlingen med Jinarc.

#### **Utbildningsmaterialet för läkare ska innehålla:**

- Produktresumén
- Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande nyckelkomponenter:

- risken för levertoxicitet i samband med användningen av Jinarc
- vikten av graviditetsprevention, före och under behandling med Jinarc

#### **Informationspaketet för patienter ska innehålla:**

- Bipacksedeln
- Utbildningsmaterial för patient/vårdare
- Ett patientkort

Utbildningsmaterialet för patient/vårdare ska innehålla följande nyckelbudskap:

- risken för levertoxicitet i samband med användningen av Jinarc
- vikten av graviditetsprevention, före och under behandling med Jinarc

Patientkortet ska innehålla följande nyckelbudskap:

- Tecken eller symtom på levertoxicitet och svår uttorkning
- Råd om sådana symtom uppkommer

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS) för att undersöka riskerna för:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Levertoxicitet</li> <li>• Basalcellskarcinom</li> <li>• Glaukom</li> </ul> <p>i samband med användningen av Jinarc.</p> <p>Dessutom ska studien ge information om:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• graviditetsresultat för patienter som behandlats med Jinarc</li> <li>• mönster för läkemedelsanvändning, särskilt när det gäller användning off-label och användning till patienter över 50 år</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"><li>• biverkningar i samband med långvarig användning av Jinarc</li></ul> <p>Den slutliga studierapporten ska lämnas in senast:</p>	Kvartal 4 2022
---	----------------

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 15 mg tabletter

tolvaptan

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 tabletter

28 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jinarc 15 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 15 mg tablett

tolvaptan

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Otsuka

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 30 mg tabletter

tolvaptan

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 tabletter

28 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jinarc 30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 30 mg tabletter

tolvaptan

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Otsuka

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 15 mg tabletter

Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En 15 mg tablett innehåller 15 mg tolvaptan. En 45 mg tablett innehåller 45 mg tolvaptan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 × 15 mg tabletter och 7 × 45 mg tabletter

14 × 15 mg tabletter och 14 × 45 mg tabletter

28 × 15 mg tabletter och 28 × 45 mg tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 15 mg tabletter

Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Otsuka

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

\*  
C

Mån

Tis

Ons

Tors

Fre

Lör

Sön

Information i punktskrift:

Jinarc 15 mg

Jinarc 45 mg



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En 30 mg tablett innehåller 30 mg tolvaptan. En 60 mg tablett innehåller 60 mg tolvaptan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 × 30 mg tabletter och 7 × 60 mg tabletter

14 × 30 mg tabletter och 14 × 60 mg tabletter

28 × 30 mg tabletter och 28 × 60 mg tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Otsuka

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

\*  
C

Mån

Tis

Ons

Tors

Fre

Lör

Sön

Information i punktskrift:

Jinarc 30 mg

Jinarc 60 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 90 mg tabletter

tolvaptan

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En 30 mg tablett innehåller 30 mg tolvaptan. En 90 mg tablett innehåller 90 mg tolvaptan.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för mer information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

7 × 30 mg tabletter och 7 × 90 mg tabletter

14 × 30 mg tabletter och 14 × 90 mg tabletter

28 × 30 mg tabletter och 28 × 90 mg tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 90 mg tabletter

tolvaptan

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Otsuka

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

\*  
C

Mån

Tis

Ons

Tors

Fre

Lör

Sön

Information i punktskrift:

Jinarc 30 mg

Jinarc 90 mg

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

**Jinarc 15 mg tabletter**

**Jinarc 30 mg tabletter**

**Jinarc 45 mg tabletter**

**Jinarc 60 mg tabletter**

**Jinarc 90 mg tabletter**

Tolvaptan

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Jinarc är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Jinarc
3. Hur du tar Jinarc
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Jinarc ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Jinarc är och vad det används för**

Jinarc är ett läkemedel som används för att behandla en sjukdom som kallas ”autosomal dominant polycystisk njursjukdom” (ADPKD). Denna sjukdom gör att det bildas vätskefyllda cystor i njurarna som trycker mot omgivande vävnader och försämrar njurfunktionen, vilket kan leda till njursvikt. Jinarc används för att behandla ADPKD hos vuxna med kronisk njursjukdom (CKD) i stadium 1 till 4 med tecken på snabbt fortskridande sjukdom.

Jinarc innehåller den aktiva substansen tolvaptan som blockerar effekten av vasopressin, ett hormon som är involverat i bildandet av cystor i njurarna på patienter med ADPKD. Genom att blockera effekten av vasopressin bromsar Jinarc utvecklingen av cystor hos patienter med ADPKD, minskar symtomen på sjukdomen och gör att det bildas mer urin.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Jinarc**

**Ta inte Jinarc:**

- om du är allergisk mot tolvaptan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller om du är allergisk mot benzazepin eller benzazepinderivat (t.ex. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin).
- om du har fått veta att du har förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet vilket gör att du inte kan behandlas med tolvaptan.
- om dina njurar inte fungerar (ingen urinproduktion)
- om du har ett tillstånd som är förenat med en mycket låg blodvolym (t.ex. kraftig uttorkning eller blödning).
- om du har ett tillstånd som gör att mängden natrium i blodet ökar.



- om du inte känner när du är törstig.
- om du är gravid (se ”Graviditet och amning”).
- om du ammar (se ”Graviditet och amning”).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkaren innan du tar Jinarc:

- om du lider av en leversjukdom.
- om du inte kan dricka tillräckligt med vatten (se ”Dricka tillräckligt med vatten” nedan) eller om du måste begränsa ditt vätskeintag.
- om du har svårt att urinera eller har en förstörd prostata.
- om du lider av alltför högt eller alltför lågt blodnatrium.
- om du tidigare har haft en allergisk reaktion mot benzazepin, tolvaptan eller andra benzazepinderivat (t.ex. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin), eller mot några andra innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har diabetes.
- om du har fått veta att du har för höga nivåer av ämne som kallas urinsyra i blodet (vilket kan ha gett anfall av gikt).

**Jinarc kan göra att levern inte fungerar normalt. Därför måste du genast informera din läkare om du har tecken som skulle kunna tyda på leverskada såsom:**

- illamående
- kräkning
- feber
- trötthet
- förlorad aptit
- smärta i magen
- mörk urin
- gulsot ( huden eller ögonvitorna gulnar)
- klåda i huden
- influensaliknande syndrom (led- och muskelsmärta med feber)

**Under behandlingen med Jinarc ser din läkare till att det görs blodprov varje månad för att se om din leverfunktion har förändrats.**

### Dricka tillräckligt med vatten

Jinarc orsakar vattenförlust eftersom det ökar urinproduktionen. Denna vattenförlust kan leda till biverkningar som munorrhet och törst eller till och med allvarigare biverkningar som njurproblem (se avsnitt 4). Därför är det viktigt att du har tillgång till vatten och att du kan dricka tillräckliga mängder när du är törstig. Innan du går och lägger dig måste du dricka 1 eller 2 glas vatten även om du inte är törstig, och du måste också dricka vatten om du kissar på natten. Du måste vidta särskilda försiktigheter om du har en sjukdom som gör att du inte får ett tillräckligt vätskeintag eller om du har en ökad risk för vätskeförlust, t.ex. om du kräks eller har diarré. På grund av den ökade urinproduktionen är det också viktigt att du alltid har tillgång till en toalett.

### **Barn och ungdomar**

Jinarc har inte studerats på barn och ungdomar (under 18 år) och därför rekommenderar man inte att det används i dessa åldersgrupper.

### **Andra läkemedel och Jinarc**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du tar:

- läkemedel som innehåller ketokonazol för svampinfektioner, makrolidantibiotika så som klaritromycin, eller diltiazem för behandling för högt blodtryck och bröstsmärta. Dessa kan öka effekterna av Jinarc.

- läkemedel som ökar nivån av natrium i blodet eller innehåller stora mängder salt, så som vattenlösliga tabletter och medel mot matsmältningsproblem. Dessa kan öka effekten av Jinarc.
- digoxin (ett läkemedel för att behandla oregelbundna hjärtslag och hjärtsvikt), dabigatran (används för blodförtunning), rosuvastatin eller pitavastatin (används för att sänka kolesterolnivån i blodet), metotrexat (används för att behandla cancer, ledinflammation), ciprofloxacin (ett antibiotikum), sulfasalazin (för behandling av inflammatorisk tarmsjukdom eller reumatoid artrit) eller metformin (för behandling av diabetes). Jinarc kan öka effekten av dessa läkemedel.
- fenytoin eller karbamazepin (läkemedel för att behandla epilepsi), rifampicin (ett läkemedel för att behandla tuberkulos) eller johannesört (ett traditionellt örtpreparat för att lindra lätt nedstämdhet och lindrig ångest). Användningen av något av dessa läkemedel tillsammans med Jinarc ska undvikas eftersom de kan minska effekterna av Jinarc.
- diuretika (vattendrivande medel, används för att öka urinproduktionen). Om de tas tillsammans med Jinarc kan de öka risken för biverkningar som beror på vattenförlust.
- diuretika eller andra läkemedel för att behandla högt blodtryck. Om de tas tillsammans med Jinarc kan de öka risken för lågt blodtryck när du reser dig upp från sittande eller liggande.
- desmopressin (används för att öka blodkoaguleringsfaktorer eller för att kontrollera urinproduktion eller sängvätning). Jinarc kan minska effekten av desmopressin.

Det kan hända att du ändå kan ta dessa läkemedel tillsammans med Jinarc. Din läkare kan avgöra vad som är bäst för dig.

### **Jinarc med mat och dryck**

Drick inte grapefruktjuice när du tar Jinarc.

### **Graviditet och amning**

Ta **inte** detta läkemedel om du är gravid eller ammar.

Fertila kvinnor måste använda pålitliga preventivmetoder under användning av detta läkemedel.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Vissa personer kan känna av yrsel, svaghet eller trötthet efter att ha fått Jinarc. Om detta händer dig bör du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

### **Jinarc innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Jinarc**

Jinarc kan bara förskrivas av läkare med specialkunskap om behandlingen av ADPKD. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Dos

Den dagliga mängden av Jinarc delas upp i två doser. Den ena dosen är högre än den andra. Den högre dosen ska tas på morgonen när du vaknar, minst 30 minuter före frukost. Den lägre dosen ska tas 8 timmar senare.

Doskombinationerna är:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Din behandling börjar normalt med en dos på 45 mg på morgonen och 15 mg åtta timmar senare. Din läkare kan sedan gradvis öka din dos upp till den högsta doskombinationen 90 mg när du vaknar och 30 mg åtta timmar senare. För att ta reda på vilken dos som är bäst för dig kommer läkaren att kontrollera regelbundet hur pass väl du tolererar en förskrivnen dos. Du bör alltid ta den högsta doskombinationen du kan tolerera som förskrivits av din läkare.

Om du tar andra läkemedel som kan öka effekterna av Jinarc kanske du får lägre doser. I så fall kan din läkare förskriva Jinarc-tabletter till dig med 30 mg eller 15 mg tolvaptan som du ska ta en gång om dagen på morgonen.

#### Administreringssätt

Svälj tabletterna hela utan att tugga, tillsammans med ett glas vatten. Morgondosen ska tas minst 30 minuter före frukosten. Den andra dagliga dosen kan tas med eller utan mat.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Jinarc**

Om du har tagit fler tabletter än din förskrivna dos **ska du dricka mycket vatten och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus**. Ta med dig läkemedelsförpackningen så att det framgår tydligt vad du har tagit. Om du tar den högre dosen mycket sent på dagen kan du behöva gå på toaletten oftare under natten.

#### **Om du har glömt att ta Jinarc**

Om du har glömt att ta läkemedlet ska du ta dosen så snart du kommer ihåg det samma dag. Om du inte tar tabletterna under en dag, ska du ta din vanliga dos nästa dag. Ta **INTE** dubbel dos för att kompensera för glömda enskilda doser.

#### **Om du slutar att ta Jinarc**

Om du slutar att ta Jinarc kan cystorna i dina njurar växa lika snabbt som de gjorde innan du började behandlas med Jinarc. Därför ska du bara sluta att ta Jinarc om du får biverkningar som kräver akut läkarvård (se avsnitt 4) eller om din läkare säger åt dig att sluta ta läkemedlet.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Allvarliga biverkningar:**

**Om du märker någon av nedanstående biverkningar kan du behöva akut läkarvård. Sluta att ta Jinarc och kontakta genast läkare eller bege dig till närmaste sjukhus om du:**

- har svårt för att urinera.
- får svullnad i ansikte, läppar eller tunga, klåda, utslag över stora delar av kroppen, eller kraftigt väsande andning eller andfåddhet (symtom på en allergisk reaktion).

#### **Jinarc kan göra att din lever inte fungerar normalt.**

Vänd dig till din läkare om du får symtom som illamående, kräkning, feber, trötthet, förlorad aptit, smärta i magen, mörk urin, gulsot ( huden eller ögonvitorna gulnar), klåda i huden eller led- och muskelvärk med feber.

#### **Övriga biverkningar:**

**Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer**

- törst (som kräver att du måste dricka stora mängder vatten)

- huvudvärk
- yrsel
- diarré
- muntorrhet
- ökade urinträngningar, ökat behov av att urinera nattetid, eller att urinera oftare
- trötthet

**Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer**

- uttorkning
- höga nivåer av natrium, urinsyra och blodsocker
- minskad aptit
- sömnproblem
- kraftiga hjärtslag
- andfåddhet
- magont
- magen känns full eller utspänd eller du får obehag i magen
- förstoppning
- halsbränna
- onormal leverfunktion
- utslag
- klåda
- muskelspasmer
- allmän svaghet
- högre nivåer av leverenzymmer i blodet
- viktninskning

**Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer**

- ökning av bilirubin (ett ämne som kan göra att huden eller ögonvitorna gulnar) i blodet

**Har rapporterats: förekommer hos ett okänt antal användare**

- allergiska reaktioner (se ovan)
- akut leversvikt

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Jinarc ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

## **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är tolvaptan.

En Jinarc 15 mg tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

En Jinarc 30 mg tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

En Jinarc 45 mg tablett innehåller 45 mg tolvaptan.

En Jinarc 60 mg tablett innehåller 60 mg tolvaptan.

En Jinarc 90 mg tablett innehåller 90 mg tolvaptan.

Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat (se avsnitt 2), majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, hydroxipropylcellulosa, magnesiumstearat, indigokarmin aluminium lake (E 132).

## **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

De olika styrkorna av Jinarc tabletter har olika former och prägling:

15 mg tablett: blå, trekantig, präglad med "OTSUKA" och "15" på ena sidan.

30 mg tablett: blå, rund, präglad med "OTSUKA" och "30" på ena sidan.

45 mg tablett: blå, fyrkantig, präglad med "OTSUKA" och "45" på ena sidan.

60 mg tablett: blå, modifierat rektangulär, präglad med "OTSUKA" och "60" på ena sidan.

90 mg tablett: blå, femsidig, präglad med "OTSUKA" och "90" på ena sidan.

Ditt läkemedel finns i följande förpackningsstorlekar:

*Jinarc 15 mg tabletter:* blister med 7 eller 28 tabletter

*Jinarc 30 mg tabletter:* blister med 7 eller 28 tabletter

*Jinarc 45 mg tabletter + Jinarc 15 mg tabletter:* blister med  
14 (7 tabletter med den högre styrkan + 7 tabletter med den lägre styrkan),  
28 (14 tabletter med den högre styrkan + 14 tabletter med den lägre styrkan) eller  
56 (28 tabletter med den högre styrkan + 28 tabletter med den lägre styrkan) tabletter.

*Jinarc 60 mg tabletter + Jinarc 30 mg tabletter:* blister med  
14 (7 tabletter med den högre styrkan + 7 tabletter med den lägre styrkan),  
28 (14 tabletter med den högre styrkan + 14 tabletter med den lägre styrkan) eller  
56 (28 tabletter med den högre styrkan + 28 tabletter med den lägre styrkan) tabletter.

*Jinarc 90 mg tabletter + Jinarc 30 mg tabletter:* blister med  
14 (7 tabletter med den högre styrkan + 7 tabletter med den lägre styrkan),  
28 (14 tabletter med den högre styrkan + 14 tabletter med den lägre styrkan) eller  
56 (28 tabletter med den högre styrkan + 28 tabletter med den lägre styrkan) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

## **Tillverkare**

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49691 700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +441895 207 100

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33147 080 000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46854 528 660

**United Kingdom**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.