

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 15 mg tabletten
Jinarc 30 mg tabletten
Jinarc 45 mg tabletten
Jinarc 60 mg tabletten
Jinarc 90 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Jinarc 15 mg tabletten

Elke tablet bevat 15 mg tolvaptan.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet van 15 mg bevat ongeveer 35 mg lactose (als monohydraat).

Jinarc 30 mg tabletten

Elke tablet bevat 30 mg tolvaptan.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet van 30 mg bevat ongeveer 70 mg lactose (als monohydraat).

Jinarc 45 mg tabletten

Elke tablet bevat 45 mg tolvaptan.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet van 45 mg bevat ongeveer 12 mg lactose (als monohydraat).

Jinarc 60 mg tabletten

Elke tablet bevat 60 mg tolvaptan.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet van 60 mg bevat ongeveer 16 mg lactose (als monohydraat).

Jinarc 90 mg tabletten

Elke tablet bevat 90 mg tolvaptan.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet van 90 mg bevat ongeveer 24 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Jinarc 15 mg tabletten

Blauw, driehoekig (grootste as: 6,58 mm; kleinste as: 6,20 mm), licht convex, met aan de ene zijde "OTSUKA" gegraveerd en aan de andere zijde "15".

Jinarc 30 mg tabletten

Blauw, rond (diameter: 8 mm), licht convex, met aan de ene zijde "OTSUKA" gegraveerd en aan de andere zijde "30".

Jinarc 45 mg tabletten

Blauw, vierkant (6,8 mm aan de ene zijde; grootste as 8,2 mm), licht convex, met aan de ene zijde "OTSUKA" gegraveerd en aan de andere zijde "45".

Jinarc 60 mg tabletten

Blauw, aangepast rechthoekig (grootste as 9,9 mm; kleinste as 5,6 mm), licht convex, met aan de ene zijde "OTSUKA" gegraveerd en aan de andere zijde "60".

Jinarc 90 mg tabletten

Blauw, vijfhoekig (grootste as 9,7 mm; kleinste as 9,5 mm), licht convex, met aan de ene zijde "OTSUKA" gegraveerd en aan de andere zijde "90".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Jinarc is geïndiceerd voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 4 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met tolvaptan moet worden ingesteld en moet worden opgevolgd onder toezicht van artsen die ervaring hebben met de behandeling van ADPKD en die de risico's van behandeling met tolvaptan, met inbegrip van hepatotoxiciteit en de noodzakelijke controle, goed begrijpen (zie rubriek 4.4).

Dosering

Jinarc moet tweemaal daags worden toegediend in een schema met een gesplitste dosis van 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg of 90 mg + 30 mg. De ochtenddosis moet ten minste 30 minuten vóór het ontbijt worden ingenomen. De tweede dagelijkse dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. In overeenstemming met deze schema's van een gesplitste dosis bedraagt de totale dagelijkse dosis 60 mg, 90 mg of 120 mg.

Dosistitratie

De aanvankelijke dosis is 60 mg tolvaptan per dag in een schema met een gesplitste dosis van 45 mg + 15 mg (45 mg wordt ingenomen bij het ontwaken en vóór het ontbijt, en 15 mg wordt 8 uur later ingenomen). De aanvankelijke dosis moet hoger worden getitreerd tot een schema met een gesplitste dosis van 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per dag en daarna tot een schema met een gesplitste dosis van 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) per dag, indien die goed wordt verdragen, met een tussenperiode van ten minste een week tussen de titraties in. Titratie van de dosis moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd om zeker te zijn dat hoge doses niet slecht worden verdragen door een te snelle hogere titratie. Patiënten mogen lager titreren tot lagere doses op basis van verdraagbaarheid. Patiënten moeten de hoogst verdraagbare dosis tolvaptan handhaven.

De bedoeling van titratie van de dosis is de werking van vasopressine zo volledig en constant mogelijk blokkeren ter hoogte van de renale V2-receptor, terwijl een aanvaardbare vochtbalans wordt gehandhaafd (zie rubriek 4.4).

Metingen van de osmolaliteit in urine worden aanbevolen om de toereikende remming van vasopressine te monitoren. Periodieke controle van de osmolaliteit in plasma of het natriumgehalte in serum (voor het berekenen van de osmolariteit in plasma) en/of het lichaamsgewicht moet worden overwogen om het risico van dehydratie als gevolg van de waterdiuretische effecten van tolvaptan te kunnen opvolgen ingeval de patiënt onvoldoende water inneemt.

De veiligheid en werkzaamheid van Jinarc bij CKD in stadium 5 zijn niet onderzocht en daarom moet behandeling met tolvaptan worden gestaakt als nierinsufficiëntie verergert tot CKD in stadium 5 (zie rubriek 4.4).

De behandeling moet worden onderbroken als de patiënt in beperkte mate kan drinken of als de beschikbaarheid van water beperkt is (zie rubriek 4.4).

Tolvaptan mag niet met grapefruitsap worden ingenomen (zie rubriek 4.5). Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze voldoende hoeveelheden water of andere waterige vloeistoffen moeten drinken (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassing voor patiënten die sterke CYP3A-remmers nemen

Bij patiënten die sterke CYP3A-remmers nemen (zie rubriek 4.5), moeten de doses van tolvaptan als volgt worden verlaagd:

Dagelijkse gesplitste dosis tolvaptan	Verlaagde dosis (eenmaal daags)
90 mg + 30 mg	30 mg (verdere verlaging tot 15 mg als 30 mg niet goed wordt verdragen)
60 mg + 30 mg	30 mg (verdere verlaging tot 15 mg als 30 mg niet goed wordt verdragen)
45 mg + 15 mg	15 mg

Dosisaanpassing voor patiënten die matige CYP3A-remmers nemen

Bij patiënten die matige CYP3A-remmers nemen, moeten de doses van tolvaptan als volgt worden verlaagd:

Dagelijkse gesplitste dosis tolvaptan	Verlaagde gesplitste 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

Verdere verlagingen moeten worden overwogen als patiënten de verlaagde doses van tolvaptan niet kunnen verdragen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Toenemende leeftijd heeft geen effect op de plasmaconcentraties van tolvaptan. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en doeltreffendheid van tolvaptan bij ADPKD-patiënten ouder dan 55 jaar (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Tolvaptan is gecontra-indiceerd bij anurische patiënten (zie rubriek 4.3)

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij proefpersonen met indices van een glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan. Het risico van leverbeschadiging bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (d.w.z. de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 20) kan groter zijn; deze patiënten moeten zorgvuldig worden opgevolgd voor hepatotoxiciteit. Gegevens voor patiënten met CKD in vroeg stadium 4 zijn beperkter dan voor patiënten in stadium 1, 2 of 3 (zie rubriek 5.1). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten met CKD in laat stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met CKD in stadium 5. Behandeling met tolvaptan moet worden gestaakt als de nierinsufficiëntie verergert tot CKD in stadium 5 (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moeten de voordelen en de risico's van behandeling met Jinarc zorgvuldig worden afgewogen. Patiënten moeten met voorzichtigheid worden behandeld en leverenzymen moeten regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Jinarc is gecontra-indiceerd bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden en/of bij tekenen of symptomen van leverletsel voordat een behandeling wordt ingesteld die overeenkomt met de vereisten voor definitieve stopzetting van tolvaptan (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tolvaptan bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Tolvaptan wordt niet aanbevolen in de pediatrie leeftijdsgroep.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Tabletten moeten zonder kauwen worden doorgeslikt met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor benzazepine of benzazepinederivaten (zie rubriek 4.4)
- Verhoogde leverenzymwaarden en/of tekenen of symptomen van leverletsel voordat een behandeling wordt ingesteld die overeenkomt met de vereisten voor definitieve stopzetting van tolvaptan (zie rubriek 4.4)
- Anurie
- Volumedepletie
- Hypernatriëmie
- Patiënten die geen dorst kunnen voelen of die niet op dorst kunnen reageren
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Idiosyncratische hepatotoxiciteit

Tolvaptan is in verband gebracht met idiosyncratische verhogingen van alanine- en aspartaataminotransferase (ALAT en ASAT) in bloed met af en toe gevallen van gelijktijdige verhogingen van bilirubine totaal (BT).

In de postmarketingervaring met tolvaptan bij ADPKD werd acuut leverfalen waarbij levertransplantatie noodzakelijk was, gemeld.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met ADPKD vond de periode van de eerste tekenen van hepatocellulair letsel (met ALAT-verhogingen $> 3 \times \text{ULN}$) binnen 3 tot 14 maanden na het instellen van de behandeling plaats. Deze verhogingen waren omkeerbaar, waarbij ALAT opnieuw $< 3 \times \text{ULN}$ werd binnen 1 tot 4 maanden. Hoewel deze gelijktijdige verhogingen met een onmiddellijke stopzetting van tolvaptan omkeerbaar waren, houden ze een mogelijk significant leverletsel in. Soortgelijke wijzigingen met andere geneesmiddelen werden in verband gebracht met de oorzaak van een mogelijk onomkeerbaar en mogelijk levensbedreigend leverletsel (zie rubriek 4.8).

Artsen die het geneesmiddel voorschrijven, moeten de onderstaande vereiste veiligheidsmaatregelen volledig naleven.

Om het risico op een significant en/of onomkeerbaar leverletsel tot een minimum te beperken, is bloedonderzoek voor levertransaminasen en bilirubine vereist voordat behandeling met Jinarc wordt ingesteld. Bloedonderzoek moet gedurende 18 maanden maandelijks blijven plaatsvinden en daarna met regelmatige tussenperiodes van 3 maanden. Gelijktijdige monitoring voor symptomen die kunnen duiden op leverletsel (zoals vermoeidheid, anorexia, misselijkheid, klachten in de rechterbovenbuik, braken, koorts, uitslag, pruritus, donkere urine of geelzucht) wordt aanbevolen.

Als een patiënt voordat de behandeling wordt ingesteld afwijkende ALAT-, ASAT- of BT-waarden vertoont die overeenkomen met de criteria voor definitieve stopzetting (zie hieronder), is het gebruik van tolvaptan gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). In geval van afwijkende uitgangswaarden onder de grenzen voor definitieve stopzetting, kan behandeling pas worden ingesteld als de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's en moeten leverfunctietests frequenter blijven plaatsvinden. Het advies van een hepatoloog is aanbevolen.

Tijdens de eerste 18 maanden van behandeling kan Jinarc alleen maar aan patiënten worden gegeven wier arts heeft vastgesteld dat de leverfunctie verdere behandeling toelaat.

Wanneer symptomen of tekenen voor het eerst optreden die overeenkomen met leverletsel, of als tijdens de behandeling klinisch significante afwijkende verhogingen van ALAT of ASAT worden waargenomen, moet behandeling met Jinarc onmiddellijk worden onderbroken en moeten tests zo snel mogelijk (idealiter binnen 48 uur tot 72 uur) worden herhaald, met inbegrip van ALAT, ASAT, BT en alkalische fosfatase (AP). Tests moeten frequenter blijven plaatsvinden tot de symptomen/tekenen/afwijkende laboratoriumwaarden stabiliseren of verdwijnen, waarna Jinarc opnieuw kan worden ingesteld.

De huidige klinische praktijk suggereert dat behandeling met Jinarc moet worden onderbroken tot bevestigd wordt dat transaminaseniveaus gehandhaafd blijven of verhoogd zijn en moet definitief worden stopgezet als significante verhogingen en/of klinische symptomen van leverletsel aanhouden.

Aanbevolen richtlijnen voor definitieve stopzetting omvatten:

- ALAT of ASAT > 8 maal ULN
- ALAT of ASAT > 5 maal ULN gedurende meer dan 2 weken
- ALAT of ASAT > 3 maal ULN en (BT > 2 maal ULN of *International Normalised Ratio* [INR] > 1,5)
- ALAT of ASAT > 3 maal ULN met aanhoudende symptomen van leverletsel, hierboven vermeld.

Aangezien transaminaseniveaus bij sommige patiënten blijken te stabiliseren bij verdere behandeling kan behandeling met Jinarc voorzichtig opnieuw worden ingesteld, met frequente controle bij dezelfde of een lagere dosis, wanneer ALAT- en ASAT-waarden onder 3 maal de ULN blijven.

Beschikbaarheid van water

Tolvaptan kan bijwerkingen veroorzaken die verband houden met waterverlies, zoals dorst, polyurie, nycturie en pollakisurie (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten water (of andere waterige vloeistoffen) ter beschikking hebben en moeten ze voldoende hoeveelheden van deze vloeistoffen kunnen drinken (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze water of andere waterige vloeistoffen moeten drinken bij het eerste teken van dorst om overmatige dorst of dehydratie te vermijden.

Bovendien moeten patiënten 1 tot 2 glazen drinken vóór het slapengaan, ongeacht of ze dorst hebben, en moeten ze 's nachts elke episode van nycturie met vloeistoffen compenseren.

Dehydratie

Bij patiënten die tolvaptan gebruiken, moet de volumestatus worden gecontroleerd omdat een behandeling met tolvaptan kan leiden tot ernstige dehydratie, hetgeen een risicofactor is voor nierdisfunctie. Het wordt aanbevolen om het lichaamsgewicht nauwgezet te monitoren. Een progressieve afname van het lichaamsgewicht kan een vroeg teken van progressieve dehydratie zijn. Als dehydratie duidelijk blijkt, moeten de nodige maatregelen worden genomen, die kunnen bestaan uit de noodzaak van onderbreking of verlaging van de dosis tolvaptan en meer vocht opnemen. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten die ziekten hebben die de aangewezen opname van vocht verstoren of die een groter risico lopen op waterverlies, bv. in geval van braken of diarree.

Obstructie van de urinelozing

De urinelozing moet gegarandeerd worden. Patiënten met een partiële obstructie van de urinelozing, bv. patiënten met hypertrofie van de prostaat of mictiestoornissen, lopen een groter risico op de ontwikkeling van acute retentie.

Vocht- en elektrolytenbalans

Bij alle patiënten moeten de vocht- en elektrolytenbalans gecontroleerd worden. Toediening van tolvaptan leidt tot overvloedige waterdiurese, kan dehydratie en verhoging van de natriumspiegel in serum veroorzaken (zie rubriek 4.8), en is gecontra-indiceerd bij hypernatriëmie patiënten (zie rubriek 4.3). Daarom moeten serumcreatinine, elektrolyten en symptomen van verstoorde elektrolytenbalans (bv. duizeligheid, flauwvallen, hartkloppingen, verwardheid, zwakte, wankele gang, hyperreflexie, epileptische aanvallen, coma) worden geëvalueerd voor en na aanvang van tolvaptan om dehydratie op te volgen.

Tijdens langdurige behandeling moeten elektrolyten ten minste om de drie maanden worden opgevolgd.

Afwijkende natriumspiegel in serum

Een afwijkende natriumspiegel (hyponatriëmie of hypernatriëmie) voorafgaand aan de behandeling moet worden gecorrigeerd voordat een behandeling met tolvaptan wordt ingesteld.

Anafylaxie

In postmarketingervaring is anafylaxie (waaronder anafylactische shock en gegeneraliseerde uitslag) zeer zelden gemeld na toediening van tolvaptan. Dit type reactie kwam voor na de eerste toediening van tolvaptan. Patiënten dienen zorgvuldig te worden opgevolgd tijdens de behandeling. Patiënten met bekende overgevoeligheidsreacties op benzazepines of benzazepinederivaten (bijv. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylaat of mirtazapine) kunnen een verhoogd risico op een overgevoeligheidsreactie op tolvaptan hebben (zie rubriek 4.3).

Als een anafylactische reactie optreedt of als andere ernstige allergische reacties optreden, moet de toediening van tolvaptan onmiddellijk worden stopgezet en een geschikte therapie worden ingesteld. Aangezien overgevoeligheid een contra-indicatie is (zie rubriek 4.3), mag nooit een behandeling opnieuw worden gestart na een anafylactische reactie of andere ernstige allergische reacties.

Diabetes mellitus

Diabetici met een verhoogde glucoseconcentratie (bv. meer dan 300 mg/dl) kunnen pseudo-hyponatriëmie vertonen. Deze aandoening moet worden uitgesloten voor en tijdens behandeling met tolvaptan.

Tolvaptan kan hyperglykemie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Daarom moeten diabetici die met tolvaptan worden behandeld onder nauwlettend toezicht staan. Dit geldt vooral voor patiënten bij wie type II-diabetes onvoldoende onder controle is.

Verhoogd urinezuurgehalte

Verminderde urinezuurklaring door de nieren is een bekend effect van tolvaptan. In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met patiënten met ADPKD werd een mogelijk klinisch significant toegenomen urinezuurgehalte (meer dan 10 mg/dl) gemeld bij een hoger percentage bij met tolvaptan behandelde patiënten (6,2 %) dan bij met placebo behandelde patiënten (1,7 %). Bijwerkingen van jicht werden vaker gemeld bij met tolvaptan behandelde patiënten (28/961; 2,9 %) dan bij patiënten die placebo kregen (7/483; 1,4 %). Bovendien werd een toegenomen gebruik van allopurinol en andere geneesmiddelen gebruikt ter behandeling van jicht, waargenomen in het dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek. Effecten op het urinezuurgehalte in serum zijn toe te schrijven aan de omkeerbare hemodynamische wijzigingen in de nieren die optreden als reactie op de effecten van tolvaptan op de osmolaliteit van urine en kunnen klinisch relevant zijn. Voorvallen van verhoogd urinezuurgehalte en/of jicht waren echter niet ernstig en leidden niet tot stopzetting van de behandeling in het dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek. Urinezuurconcentraties moeten worden geëvalueerd voordat een behandeling met Jinarc wordt ingesteld en indien aangewezen, op basis van symptomen, tijdens behandeling.

Effect van tolvaptan op glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)

Een omkeerbare afname van GFR is waargenomen in ADPKD-onderzoek bij het instellen van een behandeling met tolvaptan.

Chronische nierziekte

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van Jinarc bij patiënten met CKD in laat stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met CKD in stadium 5. Behandeling met tolvaptan moet worden gestaakt als de nierinsufficiëntie verergert tot CKD in stadium 5.

Lactose

Jinarc bevat lactose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van tolvaptan

CYP3A-remmers

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die matige CYP3A-remmers (bv. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) of sterke CYP3A-remmers (bv. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromycine) zijn, verhogen de blootstelling van tolvaptan.

Gelijktijdige toediening van tolvaptan en ketoconazol leidde tot een stijging met 440 % van de *area under time-concentration curve* (AUC) en een stijging met 248 % van de maximaal waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) voor tolvaptan.

Gelijktijdige toediening van tolvaptan en fluconazol, een matige CYP3A-remmer, leidde tot een toename van respectievelijk 200 % en 80 % in de AUC en C_{max} van tolvaptan.

Gelijktijdige toediening van tolvaptan met grapefruitsap, een matige tot sterke CYP3A-remmer, leidde tot een verdubbeling van de piekconcentraties van tolvaptan (C_{max}).

Een dosisverlaging van tolvaptan is aanbevolen voor patiënten wanneer ze matige of sterke CYP3A-remmers gebruiken (zie rubriek 4.2). Patiënten die matige of sterke CYP3A-remmers innemen, moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld, met name indien de remmers vaker dan eenmaal per dag worden ingenomen.

CYP3A-inductoren

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die krachtige CYP3A-inductoren zijn (bv. rifampicine) leidt tot een daling van de blootstelling en werkzaamheid van tolvaptan. Gelijktijdige toediening van tolvaptan met rifampicine verlaagt de C_{max} en AUC voor tolvaptan met ongeveer 85 %. Daarom moet gelijktijdige toediening van tolvaptan met krachtige CYP3A-inductoren (bv. rifampicine, rifabutine, rifapentine, fenytoïne, carbamazepine en sint-janskruid) worden vermeden.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum verhogen

Er is geen ervaring van gecontroleerd klinisch onderzoek met gelijktijdig gebruik van tolvaptan en hypertone natriumchlorideoplossing, orale natriumformuleringen en geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum verhogen. Geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte, zoals bruisende analgetica en bepaalde behandelingen voor dyspepsie die natrium bevatten, kunnen de natriumconcentratie in serum ook doen stijgen. Gelijktijdig gebruik van tolvaptan met geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum doen stijgen, kunnen leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van hypernatriëmie (zie rubriek 4.4) en is daarom niet aanbevolen.

Diuretica

Tolvaptan in combinatie met diuretica is niet uitgebreid onderzocht bij ADPKD. Hoewel er geen synergistisch of aanvullend effect blijkt te zijn bij gelijktijdig gebruik van tolvaptan met lis- en thiazidediuretica, kan elke geneesmiddelenklasse leiden tot ernstige dehydratie, hetgeen een risicofactor is voor nierdisfunctie. Als dehydratie of nierdisfunctie optreedt, moeten de nodige maatregelen worden genomen die kunnen bestaan uit de noodzaak van onderbreking of verlaging van de dosis tolvaptan en/of diuretica en meer vloeistofinname. Andere mogelijke oorzaken van nierdisfunctie of dehydratie moeten worden geëvalueerd en behandeld.

Effect van tolvaptan op de farmacokinetiek van andere producten

CYP3A-substraten

Bij gezonde proefpersonen had tolvaptan, een CYP3A-substraat, geen effect op de plasmaconcentraties van bepaalde andere CYP3A-substraten (bv. warfarine of amiodaron). Tolvaptan leidde tot een 1,3- tot 1,5-voudige stijging in de plasmaspiegel van lovastatine. Hoewel deze stijging klinisch niet relevant is, wijst dit er toch op dat tolvaptan de blootstelling aan CYP3A4-substraten potentieel kan verhogen.

Transportersubstraten

P-glycoproteïnesubstraten: *In-vitro*-onderzoek duidt erop dat tolvaptan een substraat en competitieve remmer is van P-glycoproteïne (P-gp). *Steady-state*-concentraties van digoxine waren verhoogd (met een factor 1,3 voor de maximaal waargenomen plasmaconcentratie [C_{max}] en met een factor 1,2 voor *area under the plasma concentration-time curve* over het doseringsinterval [AUC_{τ}]) bij gelijktijdige toediening met meerdere eenmaal daagse doses van 60 mg tolvaptan. Patiënten die digoxine of andere P-gp-substraten met een smalle therapeutische index krijgen (bv. dabigatran), moeten daarom met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en bij hen dienen daarom de effecten van overmatige digoxine te worden gecontroleerd wanneer ze met tolvaptan worden behandeld.

OATP1B1/OAT3/BCRP en OCT1: *In-vitro*-onderzoek duidt erop dat tolvaptan of zijn oxobutyrimetaboliet een mogelijk remmend effect heeft op de transporteiwitten OATP1B1, OAT3, BCRP en OCT1. Gelijktijdige toediening van tolvaptan (90 mg) met rosuvastatine (5 mg), een BCRP-substraat, verhoogde de C_{max} en AUC_t van rosuvastatine met respectievelijk 54 % en 69 %. Indien BCRP-substraten (bv. sulfasalazine) tegelijk met tolvaptan worden toegediend, moeten patiënten met

de nodige voorzichtigheid worden behandeld en op overmatige effecten van deze geneesmiddelen worden gecontroleerd.

Toediening van rosuvastatine (OATP1B1-substraat) of furosemide (OAT3-substraat) aan gezonde proefpersonen met verhoogde plasmaconcentraties van het oxobutyrimetaboliet (remmer van OATP1B1 en OAT3) veranderde de farmacokinetiek van rosuvastatine of furosemide niet noemenswaardig. Statines die vaak worden gebruikt in het fase 3-hoofdonderzoek met tolvaptan (bv. rosuvastatine en pitavastatine) zijn OATP1B1- of OATP1B3-substraten, hoewel er voor tolvaptan bij ADPKD geen verschil is waargenomen in het bijwerkingenprofiel tijdens het fase 3-hoofdonderzoek.

Indien OCT1-substraten (bv. metformine) tegelijk met tolvaptan worden toegediend, moeten patiënten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en op overmatige effecten van deze geneesmiddelen worden gecontroleerd.

Diuretica of niet-diuretische antihypertensiva

In onderzoek naar ADPKD werd de bloeddruk in rechtopstaande positie niet routinematig gemeten. Daarom kan een risico van orthostatische/posturale hypotensie als gevolg van een farmacodynamische interactie met tolvaptan niet worden uitgesloten.

Gelijktijdige toediening met vasopressineanalogen

Naast het renale waterdiuretische effect dat tolvaptan heeft, kan tolvaptan de vasculaire vasopressine-V2-receptoren blokkeren die een rol spelen bij de vrijgave van stollingsfactoren (bv. vonwillebrandfactor) van endotheelcellen. Daarom kan het effect van vasopressineanalogen, zoals desmopressine, verzwakt zijn bij patiënten die dergelijke analogen gebruiken om bloedingen te voorkomen of onder controle te brengen en die tegelijkertijd met tolvaptan worden behandeld. Het is niet aanbevolen om Jinarc in combinatie met vasopressineanalogen toe te dienen.

Roken en alcohol

Gegevens met betrekking tot een voorgeschiedenis van roken of alcohol in onderzoek naar ADPKD zijn te beperkt om mogelijke interacties van roken of alcohol vast te stellen ten opzichte van de werkzaamheid en veiligheid van behandeling van ADPKD met tolvaptan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tolvaptan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Jinarc wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Jinarc is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of tolvaptan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit onderzoek met ratten blijkt dat tolvaptan in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.. Jinarc is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft effecten op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Jinarc heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines moet er rekening mee worden gehouden dat er af en toe duizeligheid, asthenie of vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De farmacodynamisch voorspelbare en vaakst gerapporteerde bijwerkingen zijn dorst, polyurie, nycturie en pollakisurie die bij respectievelijk ongeveer 55 %, 38 %, 29 % en 23 % van de patiënten optreden. Bovendien is tolvaptan in verband gebracht met idiosyncratische verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT; 4,4 %) en aspartaataminotransferase (ASAT; 3,1 %) in bloed, met af en toe gevallen van gelijktijdige verhogingen van het totale bilirubinegehalte (BT; 0,2 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De incidenties van de bijwerkingen die geassocieerd zijn met behandeling met tolvaptan zijn weergegeven in de onderstaande tabel. De tabel is gebaseerd op de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of in de postmarketingfase.

Alle bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequenties van de bijwerkingen die in de postmarketingfase zijn gemeld, kunnen niet worden bepaald omdat ze zijn afgeleid van spontane meldingen. Daarom worden de frequenties van deze bijwerkingen aangegeven als "niet bekend".

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Anafylactische shock, Gegeneraliseerde rash
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Polydipsie	Dehydratie, Hypernatrëmie, Verminderde eetlust, Hyperurikemie, Hyperglykemie, Jicht		
Psychische stoornissen		Insomnia		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, Duizeligheid	Dysgeusie, Syncope		
Hartaandoeningen		Hartkloppingen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu		
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, Droge mond	Abdominale pijn, Abdominale distensie, Constipatie, Dyspepsie, Gastro-oesofageale refluxziekte		
Lever- en galaandoeningen		Leverfunctie afwijkend		Acuut leverfalen ¹

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen		Droge huid, Rash, Pruritus, Urticaria		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie, Spierspasmen, Myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen	Nachtelijke mictie, Pollakisurie, Polyurie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, Dorst	Asthenie		
Onderzoeken		Alanineaminotransferase verhoogd, Aspartaataminotransferase verhoogd, Gewicht verlaagd, Gewicht verhoogd	Bilirubine verhoogd	

¹ waargenomen in de postmarketingfase met tolvaptan bij ADPKD. Levertransplantatie was noodzakelijk.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Laboratoriumuitslagen

Verhoging ($> 3 \times$ de bovengrens van normaal [ULN]) van ALAT werd waargenomen bij 4,4 % (42/958) van de patiënten die tolvaptan kregen en bij 1,0 % (5/484) van de patiënten die placebo kregen, terwijl verhoging ($> 3 \times$ ULN) van ASAT werd waargenomen bij 3,1 % (30/958) van de patiënten die tolvaptan kregen en bij 0,8 % (4/484) van de patiënten die placebo kregen in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met ADPKD. Twee (2/957, 0,2 %) van deze met tolvaptan behandelde patiënten, alsook een derde patiënt van een open-label vervolgonderzoek, hadden verhoogde leverenzymwaarden ($> 3 \times$ ULN) met gelijktijdige verhogingen van BT ($> 2 \times$ ULN).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek met gezonde proefpersonen werden enkelvoudige orale doses tot 480 mg (4 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis) en meervoudige doses tot 300 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen goed verdragen. Er is geen specifiek antidotum voor intoxicatie van tolvaptan. De tekenen en symptomen van een acute overdosering zijn wellicht die van een overmatig farmacologisch effect: een stijging van de natriumconcentratie in serum, polyurie, dorst en dehydratie/hypovolemie.

Bij ratten of honden is geen mortaliteit waargenomen na enkelvoudige orale doses van 2.000 mg/kg (maximaal haalbare dosis). Een enkelvoudige orale dosis van 2.000 mg/kg was dodelijk bij muizen, terwijl symptomen van toxiciteit bij getroffen muizen bestonden uit een verminderde bewegingsactiviteit, wankel gang, tremor en hypothermie.

Bij patiënten bij wie een overdosering van tolvaptan wordt vermoed, wordt aanbevolen vitale functies, elektrolytenconcentraties, ECG en vochtstatus te evalueren. Een geschikte vervanging van water en/of elektrolyten moet worden voortgezet tot waterdiurese afneemt. Het is mogelijk dat dialyse niet doeltreffend is om tolvaptan te verwijderen vanwege zijn sterke bindingsaffiniteit voor humaan plasma-eiwit (> 98 %).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diuretica, vasopressineantagonisten, ATC-code: C03XA01.

Werkingsmechanisme

Tolvaptan is een vasopressineantagonist die specifiek de binding van argininevasopressine (AVP) aan de V2-receptoren van de distale delen van het nefron blokkeert. De affiniteit van tolvaptan voor de humane V2-receptor is het 1,8-voud van die van native AVP.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische effecten van tolvaptan zijn vastgesteld bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met ADPKD voor CKD in stadium 1 tot 4. Effecten van vrijwaterklaring en urinevolume zijn duidelijk voor alle CKD-stadia met kleinere absolute effecten die bij latere stadia worden waargenomen, wat overeenkomt met het afnemende aantal volledig functionerende nefronen. Acute verminderingen in gemiddeld totaal niervolume zijn ook waargenomen na een behandeling van 3 weken bij alle CKD-stadia, variërend van -4,6 % voor CKD in stadium 1 tot -1,9 % voor CKD in stadium 4.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische programma voor de ontwikkeling van tolvaptan-tabletten voor de behandeling van ADPKD concentreert zich in de eerste plaats op een enkel multinationaal, fase 3-, gerandomiseerd, placebogecontroleerd hoofdonderzoek, waarbij de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van schema's met een gesplitste orale dosis tolvaptan (getitreerd tussen 60 mg/dag en 120 mg/dag) werden vergeleken met placebo bij 1.445 volwassen proefpersonen met ADPKD.

In totaal zijn wereldwijd 14 klinische onderzoeken uitgevoerd met tolvaptan ter ondersteuning van de indicatie van ADPKD, waarvan 8 onderzoeken in de VS, 1 in Nederland, 3 in Japan, 1 in Korea en het multinationale, fase 3-hoofdonderzoek.

In het fase 3-hoofdonderzoek (TEMPO 3:4, 156-04-251) werden proefpersonen opgenomen van 129 centra in Noord- en Zuid-Amerika, Japan, Europa en andere landen. De primaire doelstelling van dit onderzoek was het evalueren van de werkzaamheid op lange termijn van tolvaptan bij ADPKD aan de hand van de procentuele verandering van totaal niervolume (TKV, genormaliseerd als percentage, %) voor proefpersonen behandeld met tolvaptan ten opzichte van met placebo behandelde proefpersonen. In dit onderzoek werden in totaal 1.445 volwassen patiënten (in de leeftijd van 18 jaar tot 50 jaar) met tekenen van ADPKD in een vroeg stadium en met een snelle progressie (overeenkomend met de gemodificeerde Ravine-criteria, $TKV \geq 750$ ml, geschatte creatinineklaring ≥ 60 ml/min) gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar behandeling met tolvaptan of placebo. Patiënten werden gedurende een periode tot 3 jaar behandeld.

De groepen van tolvaptan (n = 961) en placebo (n = 484) waren goed met elkaar te vergelijken met betrekking tot geslacht; de gemiddelde leeftijd was 39 jaar. Aan de hand van de inclusiecriteria werden patiënten geïdentificeerd die bij aanvang tekenen vertoonden van een ziekte in een vroeg stadium die progressie vertoont. Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 82 ml/min/1,73 m² (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology*

Collaboration; CKD-EPI), waarbij 79 % hypertensie had en een gemiddeld TKV van 1.692 ml (met aanpassing voor de lengte 972 ml/m). Ongeveer 35 % van de proefpersonen had CKD in stadium 1, 48 % CKD in stadium 2 en 17 % CKD in stadium 3 (eGFR_{CKD-EPI}). Hoewel deze criteria nuttig waren bij de verrijking van de onderzoekspopulatie met patiënten die snel progressie vertoonden, wezen subgroepanalyses op basis van stratificatiecriteria (leeftijd, TKV, GFR, albuminurie, hypertensie) op de aanwezigheid van risicofactoren die op jongere leeftijd een snellere progressie van de ziekte voorspellen.

De resultaten van het primaire eindpunt, het percentage van wijziging in TKV voor proefpersonen die naar tolvaptan werden gerandomiseerd (genormaliseerd als percentage, %) ten opzichte van de procentuele wijziging voor proefpersonen met placebo, waren uitermate statistisch significant. Het percentage van toename van TKV over een periode van 3 jaar was significant minder voor met tolvaptan behandelde proefpersonen dan voor met placebo behandelde proefpersonen: respectievelijk 2,80 % per jaar *versus* 5,51 % per jaar (verhouding van geometrisch gemiddelde 0,974; 95 %-BI 0,969 tot 0,980; $p < 0,0001$).

Vooraf gespecificeerde secundaire eindpunten werden sequentieel getest. Het belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt (progressie van ADPKD) was tijd tot meerdere voorvallen van klinische progressie van:

- 1) verslechterende nierfunctie (gedefinieerd als een aanhoudende [over een periode van ten minste 2 weken] vermindering met 25 % voor reciproque serumcreatinine tijdens behandeling [van einde van titratie tot laatste bezoek tijdens behandeling met het geneesmiddel])
- 2) medisch significante nierpijn (gedefinieerd als noodzaak aan voorgeschreven ontslag, analgetica als laatste hulpmiddel, narcotische en antinociceptieve, radiologische of chirurgische interventies)
- 3) verergerende hypertensie
- 4) verergerende albuminurie

Het relatieve percentage van ADPKD-gerelateerde voorvallen was gedaald met 13,5 % bij met tolvaptan behandelde patiënten (risicoverhouding 0,87; 95 %-BI; 0,78 tot 0,97; $p = 0,0095$).

Het resultaat van het belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt is hoofdzakelijk toe te schrijven aan effecten van een verslechterende nierfunctie en medisch significante nierpijn. De voorvallen met betrekking tot de nierfunctie waren 61,4 % minder waarschijnlijk voor tolvaptan dan voor placebo (risicoverhouding 0,39; 95 %-BI; 0,26 tot 0,57; nominaal $p < 0,0001$), terwijl voorvallen van nierpijn 35,8 % minder waarschijnlijk waren bij met tolvaptan behandelde patiënten (risicoverhouding 0,64; 95 %-BI; 0,47 tot 0,89; nominaal $p = 0,007$). Tolvaptan had daarentegen geen effect op progressie van hypertensie of albuminurie.

TEMPO 4:4 is een open-label vervolgonderzoek onder 871 proefpersonen die TEMPO 3:4 hebben voltooid in 106 centra in 13 landen. In dit onderzoek werden de effecten van tolvaptan op de veiligheid, TKV en eGFR geëvalueerd bij proefpersonen die gedurende 5 jaar actieve behandeling kregen (vroeg behandeld), vergeleken met proefpersonen die gedurende 3 jaar met placebo werden behandeld en daarna overschakelden op actieve behandeling gedurende 2 jaar (vertraagd behandeld).

Het primaire eindpunt voor TKV gaf geen onderscheid in de verandering (-1,7 %) gedurende de behandeling van 5 jaar tussen vroeg en vertraagd behandelde proefpersonen op de vooraf gespecificeerde drempelwaarde van statistische significantie ($p = 0,3580$). Het TKV-groeitraject van beide groepen werd in de eerste 3 jaar vertraagd ten opzichte van placebo, wat erop duidt dat vroeg en vertraagd met tolvaptan behandelde proefpersonen in een vergelijkbare mate voordeel ondervonden.

Een secundair eindpunt dat het aanhouden van de positieve effecten op de nierfunctie testte, gaf aan dat het behoud van de eGFR die tegen het einde van het hoofdonderzoek TEMPO 3:4 werd waargenomen (3,01 tot 3,34 ml/min/1,73 m² bij follow-upbezoeken 1 en 2), tijdens de open-label behandeling kon worden behouden. Dit verschil hield aan in de vooraf gespecificeerde *mixed effect model repeat measurement* (MMRM)-analyse (3,15 ml/min/1,73 m², 95 %-BI 1,462 tot 4,836, $p = 0,0003$) en in gevoeligheidsanalyses waarin baseline-eGFR-gegevens werden doorgetrokken

(2,64 ml/min/1,73 m², 95 %-BI 0,672 tot 4,603, p = 0,0086). Deze gegevens suggereren dat tolvaptan de afnamesnelheid van de nierfunctie kan vertragen en dat deze voordelen gedurende de therapie aanhouden.

Er zijn op dit moment geen gegevens over langere termijn beschikbaar om aan te tonen of langdurige behandeling met tolvaptan de afnamesnelheid van de nierfunctie blijft vertragen en een invloed blijft hebben op de klinische uitkomsten van ADPKD, met inbegrip van vertraging van de eerste tekenen van een nierziekte in een eindstadium.

Genotypering van *PKD1*- en *PKD2*-genen werd uitgevoerd bij de meeste patiënten die aan het open-label uitbreidingsonderzoek (TEMPO 4:4) deelnamen, maar de resultaten zijn nog niet bekend.

Na nog eens 2 jaar behandeling met tolvaptan, wat neerkomt op een totaal van 5 jaar tolvaptan-therapie, werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld.

In het multicentrische, internationale, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase 3-onderzoek met gerandomiseerde onthouding 156-13-210 werden de werkzaamheid en veiligheid van tolvaptan (45 mg/dag tot 120 mg/dag) vergeleken met placebo bij patiënten die tolvaptan konden verdragen tijdens een vijf weken durende titratie- en aanlooperperiode met tolvaptan. Het onderzoek had een opzet met gerandomiseerde onthouding om verrijking te bewerkstelligen bij patiënten die tolvaptan konden verdragen gedurende een vijf weken durende, enkelblinde prerandomisatieperiode, bestaande uit een twee weken durende titratieperiode en een drie weken durende aanlooperperiode. De opzet werd gebruikt om de impact van vroege stopzetting en ontbrekende gegevens over onderzoekseindpunten te minimaliseren.

In totaal werden 1.370 patiënten (leeftijd 18 jaar tot 65 jaar) met CKD met een eGFR tussen 25 en 65 ml/min/1,73 m² indien jonger dan 56 jaar; of een eGFR tussen 25 en 44 ml/min/1,73 m², plus eGFR-afname >2,0 ml/min/1,73 m²/jaar indien tussen de 56 jaar en 65 jaar, gerandomiseerd naar ofwel tolvaptan (n = 683), dan wel placebo (n = 687) en behandeld gedurende een periode van 12 maanden.

Voor gerandomiseerde proefpersonen was de uitgangswaarde van de gemiddelde eGFR 41 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) en was het historische TKV, beschikbaar voor 318 (23 %) van de proefpersonen, gemiddeld 2.026 ml. Ongeveer 5 %, 75 % en 20 % had een eGFR van respectievelijk 60 ml/min/1,73 m² of hoger (CKD-stadium 2), of lager dan 60 en hoger dan 30 ml/min/1,73 m² (CKD-stadium 3), of lager dan 30 maar hoger dan 15 ml/min/1,73 m² (CKD-stadium 4). Het CKD-stadium 3 kan verder onderverdeeld worden in stadium 3a 30 % (eGFR 45 ml/min/1,73 m² tot lager dan 60 ml/min/1,73 m²) en stadium 3b 45 % (eGFR tussen 30 en 45 ml/min/1,73 m²).

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de verandering in eGFR van baselinewaarden vóór de behandeling tot beoordeling na de behandeling. Bij met tolvaptan behandelde patiënten was de afname in eGFR significant minder dan bij met placebo behandelde patiënten (p < 0,0001). Het behandelingsverschil in eGFR-verandering dat in dit onderzoek werd waargenomen, is 1,27 ml/min/1,73 m², wat overeenkomt met een afname van 35 % in het kleinste-kwadratengemiddelde van verandering in eGFR van -2,34 ml/min/1,73 m² in de tolvaptan-groep ten opzichte van -3,61 ml/min/1,73 m² in de placebogroep, waargenomen in de loop van één jaar. Het voornaamste secundaire eindpunt was een vergelijking van de werkzaamheid van behandeling met tolvaptan ten opzichte van placebo in het verminderen van de daling van de op jaarbasis berekende eGFR-helling over alle gemeten tijdstippen in het onderzoek. Deze gegevens lieten ook significant voordeel van tolvaptan ten opzichte van placebo zien (p < 0,0001).

Subgroepanalyse van de primaire en secundaire eindpunten per CKD-stadium liet vergelijkbare, consistente behandelingseffecten ten opzichte van placebo zien voor proefpersonen in stadia 2, 3a, 3b en vroeg stadium 4 (eGFR 25 tot 29 ml/min/1,73 m²) bij baseline.

Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse wees erop dat tolvaptan een kleiner effect had bij patiënten ouder dan 55 jaar, een kleine subgroep met een opvallend langzamere eGFR-afname.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tolvaptan in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met polycysteuze nierziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt tolvaptan snel geabsorbeerd; piekplasmaconcentraties treden ongeveer 2 uur na toediening van de dosis op. De absolute biologische beschikbaarheid van tolvaptan bedraagt ongeveer 56 %. Gelijktijdige toediening van tolvaptan met een vetrijke maaltijd deed de piekconcentraties van tolvaptan toenemen tot het dubbele, maar liet de AUC ongewijzigd. Hoewel het klinische belang van deze bevinding niet bekend is, moet de ochtenddosis nuchter worden ingenomen om het onnodige risico van toename van de maximale blootstelling tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.2).

Distributie

Na toediening van enkelvoudige orale doses van ≥ 300 mg blijken piekplasmaconcentraties een topwaarde te bereiken, mogelijk als gevolg van een verzadigde absorptie. Tolvaptan bindt op omkeerbare wijze (98 %) aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Tolvaptan wordt in grote mate door de lever gemetaboliseerd door vrijwel uitsluitend CYP3A. Tolvaptan is een zwak CYP3A4-substraat en blijkt geen enkele remmende werking te bezitten. Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat tolvaptan geen remmende werking bezit voor CYP3A. Veertien metabolieten zijn geïdentificeerd in plasma, urine en feces; op één na werden ze allemaal ook gemetaboliseerd door CYP3A. Alleen het metaboliet oxobutyrynezuur is aanwezig met meer dan 10 % van de totale plasmaradioactiviteit; alle overige zijn in lagere concentraties dan tolvaptan aanwezig. Metabolieten van tolvaptan dragen weinig of niets bij tot het farmacologische effect van tolvaptan; alle metabolieten hebben geen of een zwakke antagonistische werking voor humane V2-receptoren in vergelijking met tolvaptan. De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 8 uur en *steady-state*-concentraties van tolvaptan worden na de eerste dosis verkregen.

Eliminatie

Minder dan 1 % van de intacte actieve stof wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine. Uit experimenten met radioactief gemerkt tolvaptan bleek dat 40 % van de radioactiviteit in de urine werd teruggevonden en 59 % in feces, waarbij ongewijzigd tolvaptan 32 % van de radioactiviteit voor zijn rekening nam. Tolvaptan vormt slechts een klein onderdeel van plasma (3 %).

Lineariteit/non-lineariteit

Na enkelvoudige orale doses vertonen C_{\max} -waarden minder dan dosisevenredige stijgingen van 30 mg tot 240 mg en daarna een topwaarde bij doses van 240 mg tot 480 mg. De AUC stijgt lineair.

Na meerdere eenmaal daagse doses van 300 mg was de blootstelling van tolvaptan met slechts een factor 6,4 toegenomen in vergelijking met een dosis van 30 mg. Voor schema's met een gesplitste dosis van 30 mg/dag, 60 mg/dag en 120 mg/dag bij patiënten met ADPKD stijgt de blootstelling aan tolvaptan (AUC) lineair.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leeftijd

Leeftijd heeft geen significante invloed op de klaring van tolvaptan.

Leverfunctiestoornis

Het effect van een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B) op de farmacokinetiek van tolvaptan werd onderzocht bij 87 patiënten met een leverziekte waarvan de oorzaak varieerde. Er werden geen klinisch significante wijzigingen waargenomen in de klaring voor doses variërend van 5 mg tot 60 mg. Zeer beperkte informatie is beschikbaar van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

In een farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met leveroedeem was de AUC van tolvaptan bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) en lichte of matig ernstige (Child-Pugh-klasse A en B) leverfunctiestoornis 3,1 maal en 2,3 maal hoger dan die bij gezonde proefpersonen.

Nierfunctiestoornis

In een farmacokinetische analyse van een patiëntenpopulatie met ADPKD waren de concentraties van tolvaptan gestegen, ten opzichte van die bij gezonde proefpersonen, wanneer de nierfunctie daalde tot onder een eGFR van 60 ml/min/1,73 m². Een daling van eGFR_{CKD-EPI} van 72,2 tot 9,79 (ml/min/1,73 m²) ging gepaard met een daling van 32 % voor totale lichaamsklaring.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Er werd teratogeniciteit waargenomen bij konijnen die 1.000 mg/kg/dag toegediend kregen (2,6 maal de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens van 120 mg/dag). Er zijn geen teratogene effecten waargenomen bij konijnen die 300 mg/kg/dag toegediend kregen (1,2 maal de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens van 120 mg/dag).

In een peri- en postnataal onderzoek bij ratten werden vertraagde botvorming en een verlaagd lichaamsgewicht van de jongen waargenomen bij de hoge dosis van 1.000 mg/kg/dag.

Twee onderzoeken naar de vruchtbaarheid bij ratten toonden effecten aan op de oudergeneratie (verminderde consumptie van voedsel en gewichtstoename, speekselvorming), maar tolvaptan had geen effect op de voortplantingsprestatie bij mannetjesdieren en er waren geen effecten op de foetussen. Bij vrouwtjesdieren werden in beide onderzoeken abnormale oestruscycli waargenomen.

De *no observed adverse effect level* (NOAEL – dosis waarbij geen bijwerking is waargenomen) voor de voortplanting bij vrouwtjesdieren (100 mg/kg/dag) was ongeveer 4,4 maal de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens van 120 mg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Indigokarmijn aluminiumlak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Jinarc 15 mg tabletten

7 of 28 tabletten in PVC/aluminiumfolie blisterverpakking

Jinarc 30 mg tabletten

7 of 28 tabletten in PVC/aluminiumfolie blisterverpakking

Jinarc 15 mg tabletten + Jinarc 45 mg tabletten

14 tabletten in 1 PVC/aluminiumfolie blisterverpakking met 7 × 15 mg en 7 × 45 mg tabletten
28 tabletten in 2 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen met 7 × 15 mg en 7 × 45 mg tabletten
56 tabletten in 4 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen met 7 × 15 mg en 7 × 45 mg tabletten

14 tabletten in 1 PVC/aluminiumfolie blisterverpakking in een kaart op zakformaat met 7 × 15 mg en 7 × 45 mg tabletten
28 tabletten in 2 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen in een kaart op zakformaat met 7 × 15 mg en 7 × 45 mg tabletten
56 tabletten in 4 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen in een kaart op zakformaat met 7 × 15 mg en 7 × 45 mg tabletten

Jinarc 30 mg tabletten + Jinarc 60 mg tabletten

14 tabletten in 1 PVC/aluminiumfolie blisterverpakking met 7 × 30 mg en 7 × 60 mg tabletten
28 tabletten in 2 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen met 7 × 30 mg en 7 × 60 mg tabletten
56 tabletten in 4 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen met 7 × 30 mg en 7 × 60 mg tabletten

14 tabletten in 1 PVC/aluminiumfolie blisterverpakking in een kaart op zakformaat met 7 × 30 mg en 7 × 60 mg tabletten
28 tabletten in 2 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen in een kaart op zakformaat met 7 × 30 mg en 7 × 60 mg tabletten
56 tabletten in 4 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen in een kaart op zakformaat met 7 × 30 mg en 7 × 60 mg tabletten

Jinarc 30 mg tabletten + Jinarc 90 mg tabletten

14 tabletten in 1 PVC/aluminiumfolie blisterverpakking met 7 × 30 mg en 7 × 90 mg tabletten
28 tabletten in 2 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen met 7 × 30 mg en 7 × 90 mg tabletten
56 tabletten in 4 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen met 7 × 30 mg en 7 × 90 mg tabletten

14 tabletten in 1 PVC/aluminiumfolie blisterverpakking in een kaart op zakformaat met 7 × 30 mg en 7 × 90 mg tabletten
28 tabletten in 2 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen in een kaart op zakformaat met 7 × 30 mg en 7 × 90 mg tabletten
56 tabletten in 4 PVC/aluminiumfolie blisterverpakkingen in een kaart op zakformaat met 7 × 30 mg en 7 × 90 mg tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jinarc 15 mg tabletten

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

Jinarc 30 mg tabletten

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

Jinarc 15 mg tabletten + Jinarc 45 mg tabletten

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

EU/1/15/1000/014-016 (blisterverpakking in kaart op zakformaat)

Jinarc 30 mg tabletten + Jinarc 60 mg tabletten

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

EU/1/15/1000/017-019 (blisterverpakking in kaart op zakformaat)

Jinarc 30 mg tabletten + Jinarc 90 mg tabletten

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

EU/1/15/1000/020-022 (blisterverpakking in kaart op zakformaat)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 2015

Datum van laatste verlenging: 3 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Jinarc in elke lidstaat in de handel wordt gebracht, dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia en distributiemodaliteiten, overeen te komen met de nationale bevoegde instantie. De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en

patiënten/verzorgers van wie wordt verwacht dat ze JINARC voorschrijven en/of gebruiken toegang krijgen tot het volgende voorlichtingspakket/het voorlichtingspakket ontvangen:

- voorlichtingsmateriaal voor artsen
- informatiepakket voor patiënten

Het voorlichtingsprogramma heeft tot doel te garanderen dat men zich bewust is van het mogelijke risico van hepatotoxiciteit en het verstrekken van een leidraad voor de manier waarop dit risico moet worden behandeld alsook het belang van zwangerschapspreventie vóór het instellen van en tijdens behandeling met Jinarc.

Het voorlichtingsmateriaal voor artsen dient het volgende te bevatten:

- de Samenvatting van de productkenmerken
- trainingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het trainingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient de volgende essentiële elementen te bevatten:

- het risico op hepatotoxiciteit als gevolg van het gebruik van Jinarc
- het belang van zwangerschapspreventie, vóór en tijdens behandeling met Jinarc

Het informatiepakket voor patiënten dient het volgende te bevatten:

- de bijsluiter voor de patiënt
- voorlichtingsmateriaal voor patiënten/verzorgers
- een patiëntenwaarschuwingskaart

Het voorlichtingsmateriaal voor patiënten/verzorgers dient de volgende belangrijke mededelingen te bevatten:

- het risico op hepatotoxiciteit als gevolg van het gebruik van Jinarc
- het belang van zwangerschapspreventie, vóór en tijdens behandeling met Jinarc

De patiëntenwaarschuwingskaart dient de volgende belangrijke mededelingen te bevatten:

- tekenen of symptomen van levertoxiciteit en ernstige dehydratie
- advies indien dergelijke symptomen optreden

• **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS) naar de risico's van: <ul style="list-style-type: none">• hepatotoxiciteit als gevolg van het gebruik van Jinarc. Bovendien dient het onderzoek ook informatie te geven over: <ul style="list-style-type: none">• het resultaat van een zwangerschap bij patiënten behandeld met Jinarc• patronen van geneesmiddelgebruik, met name met betrekking tot <i>off-label</i> gebruik en gebruik bij patiënten ouder dan 50 jaar• bijwerkingen als gevolg van langdurig gebruik van Jinarc Het definitieve rapport van het onderzoek moet worden ingediend tegen:	1 ^{de} kwartaal 2026

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 15 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 15 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

7 tabletten

28 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jinarc 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 15 mg tabletten

tolvaptan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 30 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

7 tabletten

28 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jinarc 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten

tolvaptan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 15 mg tabletten

Jinarc 45 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet van 15 mg bevat 15 mg tolvaptan.

Elke tablet van 45 mg bevat 45 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Elke verpakking van 14 tabletten bevat:

7 × 15 mg tabletten en 7 × 45 mg tabletten

Elke verpakking van 28 tabletten bevat:

14 × 15 mg tabletten en 14 × 45 mg tabletten

Elke verpakking van 56 tabletten bevat:

28 × 15 mg tabletten en 28 × 45 mg tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 15 mg tabletten
Jinarc 45 mg tabletten

tolvaptan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

*
C

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS (blisterverpakkingen in kaart op zakformaat)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 15 mg tabletten

Jinarc 45 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet van 15 mg bevat 15 mg tolvaptan.

Elke tablet van 45 mg bevat 45 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Elke verpakking van 14 tabletten bevat:

7 × 15 mg tabletten en 7 × 45 mg tabletten in een kaartverpakking

Elke verpakking van 28 tabletten bevat:

14 × 15 mg tabletten en 14 × 45 mg tabletten in een kaartverpakking

Elke verpakking van 56 tabletten bevat:

28 × 15 mg tabletten en 28 × 45 mg tabletten in een kaartverpakking

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KAART IN ZAKFORMAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 15 mg tabletten

Jinarc 45 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet van 15 mg bevat 15 mg tolvaptan.

Elke tablet van 45 mg bevat 45 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Elke verpakking van 14 tabletten bevat:

7 × 15 mg tabletten en 7 × 45 mg tabletten

Elke verpakking van 28 tabletten bevat:

14 × 15 mg tabletten en 14 × 45 mg tabletten

Elke verpakking van 56 tabletten bevat:

28 × 15 mg tabletten en 28 × 45 mg tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

*
C

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten

Jinarc 60 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet van 30 mg bevat 30 mg tolvaptan.

Elke tablet van 60 mg bevat 60 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Elke verpakking van 14 tabletten bevat:

7 × 30 mg tabletten en 7 × 60 mg tabletten

Elke verpakking van 28 tabletten bevat:

14 × 30 mg tabletten en 14 × 60 mg tabletten

Elke verpakking van 56 tabletten bevat:

28 × 30 mg tabletten en 28 × 60 mg tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten
Jinarc 60 mg tabletten

tolvaptan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

*
C

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS (blisterverpakkingen in kaart op zakformaat)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten

Jinarc 60 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet van 30 mg bevat 30 mg tolvaptan.

Elke tablet van 60 mg bevat 60 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Elke verpakking van 14 tabletten bevat:

7 × 30 mg tabletten en 7 × 60 mg tabletten in een kaartverpakking

Elke verpakking van 28 tabletten bevat:

14 × 30 mg tabletten en 14 × 60 mg tabletten in een kaartverpakking

Elke verpakking van 56 tabletten bevat:

28 × 30 mg tabletten en 28 × 60 mg tabletten in een kaartverpakking

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KAART IN ZAKFORMAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten

Jinarc 60 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet van 30 mg bevat 30 mg tolvaptan.

Elke tablet van 60 mg bevat 60 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Elke verpakking van 14 tabletten bevat:

7 × 30 mg tabletten en 7 × 60 mg tabletten

Elke verpakking van 28 tabletten bevat:

14 × 30 mg tabletten en 14 × 60 mg tabletten

Elke verpakking van 56 tabletten bevat:

28 × 30 mg tabletten en 28 × 60 mg tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

*
C

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten

Jinarc 90 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet van 30 mg bevat 30 mg tolvaptan.

Elke tablet van 90 mg bevat 90 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Elke verpakking van 14 tabletten bevat:

7 × 30 mg tabletten en 7 × 90 mg tabletten

Elke verpakking van 28 tabletten bevat:

14 × 30 mg tabletten en 14 × 90 mg tabletten

Elke verpakking van 56 tabletten bevat:

28 × 30 mg tabletten en 28 × 90 mg tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten
Jinarc 90 mg tabletten

tolvaptan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

*
C

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENSTE DOOS (blisterverpakkingen in kaart op zakformaat)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten

Jinarc 90 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet van 30 mg bevat 30 mg tolvaptan.

Elke tablet van 90 mg bevat 90 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Elke verpakking van 14 tabletten bevat:

7 × 30 mg tabletten en 7 × 90 mg tabletten in een kaartverpakking

Elke verpakking van 28 tabletten bevat:

14 × 30 mg tabletten en 14 × 90 mg tabletten in een kaartverpakking

Elke verpakking van 56 tabletten bevat:

28 × 30 mg tabletten en 28 × 90 mg tabletten in een kaartverpakking

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KAART IN ZAKFORMAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jinarc 30 mg tabletten

Jinarc 90 mg tabletten

tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet van 30 mg bevat 30 mg tolvaptan.

Elke tablet van 90 mg bevat 90 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

Elke verpakking van 14 tabletten bevat:

7 × 30 mg tabletten en 7 × 90 mg tabletten

Elke verpakking van 28 tabletten bevat:

14 × 30 mg tabletten en 14 × 90 mg tabletten

Elke verpakking van 56 tabletten bevat:

28 × 30 mg tabletten en 28 × 90 mg tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Niet op kauwen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK***
C

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Jinarc 15 mg tabletten

Jinarc 30 mg tabletten

Jinarc 45 mg tabletten

Jinarc 60 mg tabletten

Jinarc 90 mg tabletten

Tolvaptan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Jinarc en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Jinarc en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Jinarc bevat de werkzame stof tolvaptan die het effect van vasopressine blokkeert, een hormoon dat een rol speelt bij de vorming van cysten in de nieren van patiënten met ADPKD. Door het effect van vasopressine te blokkeren, vertraagt Jinarc de ontwikkeling van niercysten bij patiënten met ADPKD, vermindert het de symptomen van de ziekte en neemt de urineproductie toe.

Jinarc is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van een ziekte die “autosomaal dominante polycysteuze nierziekte” (ADPKD) wordt genoemd. Door deze ziekte groeien er met vocht gevulde cysten in de nieren, die druk uitoefenen op de omliggende weefsels en de nierfunctie verminderen, wat mogelijk leidt tot nierfalen. Jinarc wordt gebruikt om ADPKD te behandelen bij volwassenen met een chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 4 die tekenen vertonen van een ziekte die snel verergert.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of u bent allergisch voor benzazepine of benzazepinederivaten (bijv. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylaat of mirtazapine).
- Uw arts heeft u verteld dat u verhoogde leverenzymwaarden heeft in uw bloed waardoor een behandeling met tolvaptan niet toegelaten is.
- Uw nieren werken niet (produceren geen urine).

- U heeft een aandoening die gepaard gaat met een zeer laag bloedvolume (bv. ernstige uitdroging (dehydratie) of bloeding).
- U heeft een aandoening waardoor het natriumgehalte in uw bloed toegenomen is.
- U voelt niet wanneer u dorst heeft.
- U bent zwanger.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een leveraandoening heeft.
- als u onvoldoende water kunt drinken (zie “Voldoende water drinken” hieronder) of als u uw vochtinname moet beperken.
- als u moeilijk kunt plassen (bijv. als u een vergrote prostaat heeft).
- als u een te hoog of te laag natriumgehalte in het bloed heeft.
- als u vroeger een allergische reactie heeft gehad op benzazepine, tolvaptan of andere van benzazepine afgeleide stoffen (bijv. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylaat of mirtazapine), of op een van de andere stoffen van dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- als u diabetes heeft.
- als uw arts u heeft verteld dat u hoge gehalten van een chemische stof, urinezuur genoemd, in uw bloed heeft (wat aanvallen van jicht kan hebben veroorzaakt).
- als u een gevorderde nierziekte heeft.

Het is mogelijk dat uw lever door dit middel niet goed werkt. Licht daarom onmiddellijk uw arts in als u tekenen heeft die op mogelijke leverproblemen zouden kunnen wijzen, zoals:

- misselijkheid
- braken
- koorts
- vermoeidheid
- verlies van eetlust
- pijn in de buik
- donkere urine
- geelzucht (gele verkleuring van de huid of ogen)
- jeukende huid
- griepachtig syndroom (gewrichts- en spierpijn met koorts)

Tijdens behandeling met dit middel zal uw arts maandelijkse bloedtests laten uitvoeren als controle op wijzigingen in uw leverfunctie.

Voldoende water drinken

Dit middel leidt tot waterverlies, omdat het uw urineproductie verhoogt. Dit waterverlies kan tot bijwerkingen leiden, zoals droge mond en dorst, of nog ernstigere bijwerkingen, zoals nierproblemen (zie rubriek 4). Daarom is het belangrijk dat u water ter beschikking heeft en dat u voldoende hoeveelheden kunt drinken wanneer u dorst heeft. Vóór het slapengaan moet u 1 of 2 glazen water drinken, ook als u geen dorst heeft. U moet ook water drinken nadat u 's nachts heeft geplast. Extra voorzichtigheid is geboden als u een ziekte heeft waardoor een goede opname van vocht wordt verminderd of als u een groter risico loopt op waterverlies, bv. in geval van braken of diarree. Door de verhoogde urineproductie is het ook van belang dat u altijd een toilet ter beschikking heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen en jongeren (tot 18 jaar), want het is bij deze leeftijdsgroepen niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Jinarc nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn.

De volgende middelen kunnen het effect van Jinarc versterken:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir en fosamprenavir (worden gebruikt om HIV/AIDS te behandelen),
- aprepitant (wordt gebruikt om misselijkheid en braken tegen te gaan bij chemotherapie),
- crizotinib en imatinib (worden gebruikt om kanker te behandelen),
- ketoconazol, fluconazol of itraconazol (worden gebruikt om schimmelinfecties te behandelen),
- macrolide-antibiotica, zoals erytromycine of claritromycine,
- verapamil (wordt gebruikt om hartziekten en hoge bloeddruk te behandelen),
- diltiazem (wordt gebruikt om hoge bloeddruk en pijn op de borst te behandelen).

De volgende middelen kunnen het effect van Jinarc verminderen:

- fenytoïne of carbamazepine (worden gebruikt om epilepsie te behandelen),
- rifampicine, rifabutine of rifapentine (worden gebruikt om tuberculose te behandelen),
- sint-janskruid (een traditioneel kruidengeneesmiddel voor het verlichten van een enigszins depressieve stemming en een lichte vorm van angst).

Jinarc kan het effect van de volgende middelen versterken:

- digoxine (wordt gebruikt om een onregelmatige hartslag en hartfalen te behandelen),
- dabigatran (wordt gebruikt om het bloed te verdunnen),
- methotrexaat (wordt gebruikt om kanker, artritis te behandelen),
- ciprofloxacine (een antibioticum),
- sulfasalazine (wordt gebruikt om inflammatoire darmziekte of reumatoïde artritis te behandelen),
- metformine (wordt gebruikt om diabetes te behandelen).

Jinarc kan het effect van de volgende middelen verminderen:

- vasopressineanaloga, zoals desmopressine (worden gebruikt om bloedstollingsfactoren te verhogen, of om het urinevolume of bedplassen onder controle te houden).

Deze middelen kunnen invloed hebben op Jinarc, of Jinarc kan invloed hebben op deze middelen:

- diuretica (worden gebruikt om de urineproductie te beïnvloeden). Het gebruik ervan in combinatie met Jinarc kan de kans op bijwerkingen als gevolg van waterverlies vergroten, of kan nierproblemen veroorzaken.
- diuretica of andere middelen voor het behandelen van hoge bloeddruk. Het gebruik ervan in combinatie met Jinarc kan de kans op lage bloeddruk vergroten wanneer u vanuit een zittende of liggende houding rechtop gaat staan.
- middelen die het natriumgehalte in uw bloed doen stijgen of die grote hoeveelheden zout bevatten (bijv. tabletten die in water oplossen en remedies tegen indigestie). Deze middelen kunnen het effect van Jinarc versterken. Er bestaat een risico dat dit kan leiden tot te veel natrium in uw bloed.

Toch kan het in orde zijn dat u deze geneesmiddelen in combinatie met Jinarc gebruikt. Uw arts kan bepalen wat voor u geschikt is.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag geen grapefruitsap drinken als u dit middel gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige personen kunnen na inname van Jinarc een duizelig, zwak of vermoeid gevoel hebben. Als dit bij u het geval is, mag u geen voertuigen besturen of gereedschap of machines gebruiken.

Jinarc bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Jinarc kan alleen worden voorgeschreven door artsen die gespecialiseerd zijn in de behandeling van ADPKD. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosis

De dagelijkse hoeveelheid van Jinarc wordt in twee doses gesplitst, waarbij de ene dosis groter is dan de andere. De hogere dosis moet u 's ochtends innemen wanneer u ontwaakt, ten minste 30 minuten vóór het ontbijt. De lagere dosis wordt 8 uur later ingenomen.

De dosiscombinaties zijn:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Uw behandeling start gewoonlijk met een dosis van 45 mg 's ochtends en 15 mg 8 uur later. Uw arts kan uw dosis geleidelijk aan verhogen tot een maximale combinatie van 90 mg bij het ontwaken en 30 mg acht uur later. Om de beste dosis te kunnen bepalen, zal uw arts regelmatig controleren hoe goed u een voorgeschreven dosis verdraagt. U moet altijd de hoogst verdraagbare dosiscombinatie gebruiken die uw arts heeft voorgeschreven.

Als u andere geneesmiddelen gebruikt die de effecten van Jinarc kunnen versterken, is het mogelijk dat u lagere doses krijgt. In dit geval is het mogelijk dat uw arts u Jinarc-tabletten voorschrijft met 30 mg of 15 mg tolvaptan die eenmaal daags 's ochtends moeten worden ingenomen.

Wijze van toediening

Slik de tabletten met een glas water in, zonder erop te kauwen.

De ochtenddosis moet ten minste 30 minuten vóór het ontbijt worden ingenomen. De tweede dagelijkse dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u meer tabletten dan uw voorgeschreven dosis heeft gebruikt, **drink dan voldoende water en neem onmiddellijk contact op met uw arts of het plaatselijke ziekenhuis**. Denk eraan de verpakking van het geneesmiddel mee te nemen, zodat duidelijk is wat u heeft ingenomen. Als u de hogere dosis heel laat op de dag inneemt, is het mogelijk dat u 's nachts vaker naar het toilet moet gaan.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bent vergeten uw geneesmiddel te gebruiken, moet u de dosis diezelfde dag innemen zodra u er aan denkt. Als u uw tabletten een bepaalde dag niet inneemt, neem dan de dag daarna uw normale dosis in. Gebruik **GEEN** dubbele dosis om vergeten afzonderlijke doses in te halen.

Als u stopt met het gebruiken van dit middel

Als u stopt met het gebruiken van dit middel, kunnen uw niercysten opnieuw zo snel gaan groeien als voordat u de behandeling met Jinarc startte. Daarom mag u het gebruik van dit middel pas stopzetten als u bijwerkingen opmerkt die dringend medische hulp vereisen (zie rubriek 4) of als uw arts u dat zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen:

Als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt, heeft u mogelijk dringend medische hulp nodig. Stop het gebruik van Jinarc en neem onmiddellijk contact op met een arts of ga onmiddellijk naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u:

- moeilijk kunt plassen.
- een zwelling opmerkt van het gezicht, de lippen of tong, jeuk, uitslag die over het hele lichaam voorkomt, of ernstige piepende ademhaling of kortademigheid (symptomen van een allergische reactie).

Het is mogelijk dat uw lever door Jinarc niet goed werkt.

Raadpleeg uw arts als symptomen van misselijkheid, braken, koorts, vermoeidheid, verminderde eetlust, pijn in de buik, donkere urine, geelzucht (gele verkleuring van huid of ogen), jeukende huid of gewrichts- en spierpijn met koorts optreden.

Andere bijwerkingen:

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)

- dorst (de drang om overmatige hoeveelheden water te drinken)
- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree
- droge mond
- verhoogde drang om te plassen, om 's nachts te plassen of om vaker te plassen
- vermoeidheid

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen)

- dehydratie
- hoog gehalte van natrium, urinezuur en bloedsuiker
- verminderde eetlust
- veranderingen in smaak
- jicht
- slaapproblemen
- flauwvallen
- bonzend hart
- kortademigheid
- buikpijn
- vol of opgeblazen of onaangenaam gevoel in de maag
- constipatie
- brandend maagzuur
- abnormale werking van de lever

- droge huid
- uitslag
- jeuk
- galbulten
- gewrichtspijn
- spierspasmen
- spierpijn
- algeheel gevoel van zwakte
- verhoogde leverenzymgehaltenes in het bloed
- gewichtsverlies
- gewichtstoename

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen)

- toename van bilirubine (een stof die een gele verkleuring van de huid of ogen kan veroorzaken) in het bloed

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reacties (zie hierboven)
- huiduitslag over het hele lichaam
- acuut leverfalen (ALF)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, de kaart op zakformaat en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tolvaptan.
Elke Jinarc 15 mg tablet bevat 15 mg tolvaptan.
Elke Jinarc 30 mg tablet bevat 30 mg tolvaptan.
Elke Jinarc 45 mg tablet bevat 45 mg tolvaptan.
Elke Jinarc 60 mg tablet bevat 60 mg tolvaptan.
Elke Jinarc 90 mg tablet bevat 90 mg tolvaptan.

- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat (zie rubriek 2), maïszetmeel, microkristallijne cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, indigokarmijn aluminiumlak.

Hoe ziet Jinarc eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De verschillende sterktes van Jinarc-tabletten hebben verschillende vormen en graveringen:
Tablet van 15 mg: blauw, driehoekig, met aan de ene zijde “OTSUKA” gegraveerd en aan de andere zijde “15”.

Tablet van 30 mg: blauw, rond, met aan de ene zijde “OTSUKA” gegraveerd en aan de andere zijde “30”.

Tablet van 45 mg: blauw, vierkant, met aan de ene zijde “OTSUKA” gegraveerd en aan de andere zijde “45”.

Tablet van 60 mg: blauw, aangepast rechthoekig, met aan de ene zijde “OTSUKA” gegraveerd en aan de andere zijde “60”.

Tablet van 90 mg: blauw, vijfhoekig, met aan de ene zijde “OTSUKA” gegraveerd en aan de andere zijde “90”.

Uw geneesmiddel wordt geleverd in de volgende verpakkingsgrootten:

Jinarc 15 mg tabletten: verpakkingen met daarin 7 tabletten of 28 tabletten

Jinarc 30 mg tabletten: verpakkingen met daarin 7 tabletten of 28 tabletten

Jinarc 45 mg tabletten + Jinarc 15 mg tabletten: verpakkingen (blisterverpakkingen met of zonder kaart op zakformaat) met daarin

14 tabletten (7 tabletten van de hogere sterkte + 7 tabletten van de lagere sterkte),

28 tabletten (14 tabletten van de hogere sterkte + 14 tabletten van de lagere sterkte) of

56 tabletten (28 tabletten van de hogere sterkte + 28 tabletten van de lagere sterkte).

Jinarc 60 mg tabletten + Jinarc 30 mg tabletten: verpakkingen (blisterverpakkingen met of zonder kaart op zakformaat) met daarin

14 tabletten (7 tabletten van de hogere sterkte + 7 tabletten van de lagere sterkte),

28 tabletten (14 tabletten van de hogere sterkte + 14 tabletten van de lagere sterkte) of

56 tabletten (28 tabletten van de hogere sterkte + 28 tabletten van de lagere sterkte).

Jinarc 90 mg tabletten + Jinarc 30 mg tabletten: verpakkingen (blisterverpakkingen met of zonder kaart op zakformaat) met daarin

14 tabletten (7 tabletten van de hogere sterkte + 7 tabletten van de lagere sterkte),

28 tabletten (14 tabletten van de hogere sterkte + 14 tabletten van de lagere sterkte) of

56 tabletten (28 tabletten van de hogere sterkte + 28 tabletten van de lagere sterkte).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Nederland

Fabrikant

Almac Pharma Service (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate, Dundalk, Co. Louth - A91 P9KD

Ierland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).