

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Jinarc 15 mg tablett

Hver tablett inneholder 15 mg tolvaptan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 15 mg tablett inneholder ca. 35 mg laktose (som monohydrat).

Jinarc 30 mg tablett

Hver tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 30 mg tablett inneholder ca. 70 mg laktose (som monohydrat).

Jinarc 15 mg tablett + Jinarc 45 mg tablett

Hver 15 mg tablett inneholder 15 mg tolvaptan.

Hver 45 mg tablett inneholder 45 mg tolvaptan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 15 mg tablett inneholder ca. 35 mg laktose (som monohydrat).

Hver 45 mg tablett inneholder ca. 12 mg laktose (som monohydrat).

Jinarc 30 mg tablett + Jinarc 60 mg tablett

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

Hver 60 mg tablett inneholder 60 mg tolvaptan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 30 mg tablett inneholder ca. 70 mg laktose (som monohydrat).

Hver 60 mg tablett inneholder ca. 16 mg laktose (som monohydrat).

Jinarc 30 mg tablett + Jinarc 90 mg tablett

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

Hver 90 mg tablett inneholder 90 mg tolvaptan.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 30 mg tablett inneholder ca. 70 mg laktose (som monohydrat).

Hver 90 mg tablett inneholder ca. 24 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Jinarc 15 mg tablett

Blå, trekantet (hovedakse: 6,58 mm, mindre akse: 6,20 mm), svakt konveks, preget med "OTSUKA" og "15" på den ene siden.

Jinarc 30 mg tabletter

Blå, rund (diameter: 8 mm), svakt konveks, preget med "OTSUKA" og "30" på den ene siden.

Jinarc 15 mg tabletter + Jinarc 45 mg tabletter

15 mg tablett: blå, trekantet (hovedakse: 6,58 mm, mindre akse: 6,20 mm), svakt konveks, preget med "OTSUKA" og "15" på den ene siden.

45 mg-tablett: blå, firkantet (6,8 mm på én side, hovedakse 8,2 mm), svakt konveks, preget med "OTSUKA" og "45" på den ene siden.

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 60 mg tabletter

30 mg tablett: blå, rund (diameter: 8 mm), svakt konveks, preget med "OTSUKA" og "30" på den ene siden.

60 mg tablett: blå, modifisert rektangulær (hovedakse 9,9 mm, mindre akse 5,6 mm), svakt konveks, preget med "OTSUKA" og "60" på den ene siden.

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 90 mg tabletter

30 mg tablett: blå, rund (diameter: 8 mm), svakt konveks, preget med "OTSUKA" og "30" på den ene siden.

90 mg tablett: blå, femkantet (hovedakse 9,7 mm, mindre akse 9,5 mm), svakt konveks, preget med "OTSUKA" og "90" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Jinarc er indisert for å bremse utvikling av cyster og nyreinsuffisiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD). Behandling initieres i CKD stadium 1 til 4 hos pasienter med tegn på raskt progredierende sykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med tolvaptan skal initieres og overvåkes under tilsyn av leger med erfaring i behandling av ADPKD og en fullstendig forståelse av risiko ved tolvaptanbehandling, inkludert levertoksisitet og krav til overvåking (se pkt. 4.4).

Dosering

Jinarc skal administreres to ganger daglig som delt dose på 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg eller 90 mg + 30 mg. Morgendosen skal tas minst 30 minutter før frokost. Den andre daglige dosen kan tas uavhengig av måltid. De totale døgndosene blir henholdsvis 60, 90 eller 120 mg.

Dosetitrering

Den initielle dosen er 60 mg tolvaptan per dag som delt dose på 45 mg + 15 mg (45 mg tas ved oppvåkning og før frokost og 15 mg tas 8 timer senere). Den initielle dosen skal titreres opp til 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per dag og deretter til 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) per dag, hvis det tolereres, med minst ukentlige intervaller mellom titreringene. Dosetitreringen må utføres forsiktig for å unngå dårlig toleranse grunnet for rask opptitrering. Dosen kan titreres ned til lavere doser, basert på tolerabilitet. Pasientene skal holdes på høyeste tolererbare dose tolvaptan.

Hensikten med dosetitreringen er å blokkere vasopressins binding til nyrenes V2-reseptorer så fullstendig som mulig, samtidig som akseptabel væskebalanse opprettholdes (se pkt. 4.4).

Måling av urinosmolalitet anbefales for å overvåke nivået av vasopressin-hemming. Periodisk kontroll av plasma osmolalitet eller serum natrium (for å beregne plasma osmolaritet) og/eller kroppsvekt bør vurderes for å overvåke risikoen for dehydrering sekundært i forhold til de vanddrivende effektene av tolvaptan i tilfelle pasienten har utilstrekkelig vanninntak. Sikkerheten og effekten av Jinarc i CKD stadium 5 har ikke blitt tilstrekkelig utforsket og derfor skal behandling med tolvaptan seponeres hvis

nyresvikten når CKD stadium 5. Morgendosen av Jinarc skal tas minst 30 minutter før frokost. Den andre daglige dosen kan tas uavhengig av måltid. Behandlingen må avbrytes hvis evnen til å drikke eller tilgangen til vann er begrenset (se punkt 4.4).

Tolvaptan må ikke tas med grapefrukt-juice (se punkt 4.5). Pasienten må bes om å drikke tilstrekkelige mengder vann eller andre vannholdige væsker (se punkt 4.4).

Dosejustering for pasienter som tar sterke CYP3A-hemmere

For pasienter som tar sterke CYP3A-hemmere (se punkt 4.5), må tolvaptandosen reduseres som følger:

Daglig delt dose med Tolvaptan	Redusert dose (én gang om dagen)
90+30 mg	30 mg (ytterligere reduksjon til 15 mg hvis 30 mg ikke tolereres godt)
60+30 mg	30 mg (ytterligere reduksjon til 15 mg hvis 30 mg ikke tolereres godt)
45+15 mg	15 mg

Dosejustering for pasienter som tar moderate CYP3A-hemmere

For pasienter som tar moderate CYP3A-hemmere, må tolvaptandosen reduseres som følger:

Daglig delt dose med Tolvaptan	Redusert delt dose
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

Ytterligere reduksjoner må vurderes hvis pasienten ikke kan tolerere de reduserte tolvaptandosene.

Eldre populasjon

Høyere alder har ingen effekt på plasmakonsentrasjonen av tolvaptan. Sikkerhet og effekt av tolvaptan i ADPKD-pasienter eldre enn 50 år er foreløpig ikke dokumentert.

Nedsatt nyrefunksjon

Tolvaptan er kontraindisert hos anuriske pasienter (se pkt. 4.3).

Dosejustering kreves ikke hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen kliniske studier er utført med pasienter med kreatinin clearance < 10 ml/min eller hos pasienter i dialyse. Risiko for leverskade hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. eGFR < 20) kan være økt; disse pasientene bør overvåkes nøye mht levertoksisitet. Data for pasienter i CKD-stadium 3 er mer begrenset enn for pasienter i stadium 1 eller 2 (se punkt 5.1).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon må fordeler og risiki ved behandling med Jinarc vurderes nøye. Pasientene må behandles forsiktig og leverenzymmer må overvåkes regelmessig (se punkt 4.4). Jinarc er kontraindisert hos pasienter med forhøyede leverenzymmer og/eller tegn på eller symptomer på leverskade før oppstart av behandling som oppfyller kravene til permanent seponering av tolvaptan (se pkt. 4.3 og 4.4). Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av tolvaptan hos barn og ungdom er foreløpig ikke dokumentert. Tolvaptan anbefales ikke for den pediatrike aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tabletter må svelges med et glass vann, uten å tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor benzazepin eller benzazepinderivater (se pkt. 4.4).
- Forhøyede leverenzymmer og/eller tegn på eller symptomer på leverskade før oppstart av behandling som oppfyller kravene til permanent seponering av tolvaptan (se pkt. 4.4)
- Anuri
- Volumtap
- Hypernatremi
- Pasienter som ikke oppfatter eller reagerer på tørst
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Idiosynkratisk levertoksisitet

Tolvaptan har vært forbundet med idiosynkratisk forhøyede verdier av alanin- og aspartataminotransferaser (ALAT og ASAT) i blod med sjeldne tilfeller av samtidig forhøyet verdi av totalbilirubin.

Etter markedsføring er det ved bruk av tolvaptan til behandling av ADPKD rapportert om akutt leversvikt der levertransplantasjon var påkrevd.

I en dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie hos pasienter med ADPKD, ble forhøyet ($> 3 \times$ øvre grense av normal [ULN]) ALAT observert i 4,4 % (42/958) av pasientene på tolvaptan og 1,0 % (5/484) av pasientene på placebo, mens forhøyet ($> 3 \times$ ULN) ASAT ble observert i 3,1 % (30/958) av pasientene på tolvaptan og 0,8 % (4/484) pasientene på placebo. To (2/957, 0,2 %) av pasientene som ble behandlet med tolvaptan, samt en tredje pasient fra en åpen oppfølgingsstudie, viste økning i leverenzymmer ($> 3 \times$ ULN) med samtidig forhøyet bilirubin ($> 2 \times$ ULN). Levercelleskade (ved ALAT forhøyet $> 3 \times$ ULN) ble observert i løpet av 3 til 14 måneder etter oppstart av behandling. Disse økningene var reversible, med ALAT tilbake til $< 3 \times$ ULN i løpet av én til fire måneder. Selv om disse samtidige forhøyede verdiene var reversible ved umiddelbar seponering av tolvaptan, representerer de en risiko for betydelig leverskade. Lignende endringer med andre legemidler har vært forbundet med risiko for å forårsake uopprettelig og potensielt livstruende leverskade.

Foreskrivende leger må være i fullt samsvar med sikkerhetstiltakene beskrevet nedenfor.

For å redusere risiko for signifikant og/eller uopprettelig leverskade, kreves blodprøver for levertransaminaser og bilirubin før oppstart av Jinarc. Prøver skal tas hver måned i 18 måneder og deretter ved regelmessige intervaller på 3 måneder. Samtidig overvåking av symptomer som kan vise leverskade (som utmattelse, anoreksi, kvalme, ubehag øverst til høyre i magen, oppkast, feber, utslett, kløe, mørk urin eller gulsott) anbefales.

Hvis en pasient har unormale verdier av ALAT, ASAT eller bilirubin før oppstart av behandlingen, som oppfyller kriteriene for permanent seponering (se nedenfor), er bruk av tolvaptan kontraindisert (se pkt. 4.3). Ved unormale baseline-nivåer under grensene for permanent seponering, kan behandling kun initieres hvis de potensielle fordelene med behandling oppveier de potensielle risiki. Leverfunksjonstesting må fortsette med økt hyppighet. Det anbefales å rådføre seg med en hepatolog.

I løpet av de første 18 månedene av behandlingen, kan Jinarc kun gis til pasienten dersom legen har forsikret seg om at leverfunksjonen tilsier fortsatt behandling.

Ved de første symptomene eller tegnene som kan tyde på leverskade, eller hvis unormale, klinisk signifikante økninger av ALAT eller ASAT observeres i løpet av behandlingen, må administrasjon av Jinarc straks avbrytes og gjentatte prøver inkl. ALAT, ASAT, bilirubin og alkalisk fosfatase (AP) må tas så snart som mulig (ideelt innen 48-72 timer). Prøver må gjentas med økt hyppighet inntil evt. symptomer og/eller unormale laboratoriefunn har stabilisert seg eller blitt normalisert. Deretter kan bruk av Jinarc gjenoppnas.

Ved de første symptomene eller tegnene som kan tyde på leverskade, eller hvis unormale økninger av ALAT eller ASAT observeres i løpet av behandlingen, må administrasjon av Jinarc avbrytes og gjentatte prøver inkl. ALAT, ASAT, bilirubin og alkalisk fosfatase (AP) må tas så snart som mulig (ideelt innen 48-72 timer). Prøver må gjentas med økt hyppighet inntil evt. symptomer og/eller unormale laboratoriefunn har stabilisert seg eller blitt normalisert. Deretter kan bruk av Jinarc gjenopptas.

Gjeldende klinisk praksis tyder på at behandling med Jinarc skal avbrytes dersom vedvarende eller økte nivåer av transaminase bekreftes. Pasientene skal seponeres permanent dersom signifikante økninger og/eller kliniske symptomer på leverskade vedvarer.

Anbefalte retningslinjer for permanent seponering:

- ALAT eller ASAT > 8 ganger ULN
- ALAT eller ASAT > 5 ganger ULN i mer enn to uker
- ALAT eller ASAT > 3 ganger ULN (og bilirubin > 2 ganger ULN eller International Normalized Ratio [INR] > 1,5)
- ALAT eller ASAT > 3 ganger ULN med vedvarende symptomer på leverskade nevnt ovenfor.

Dersom nivåene av ALAT og ASAT fortsetter å være under 3 ganger den øvre grensen for normalverdi (ULN), kan behandling med Jinarc gjenopptas med forsiktighet og med hyppig monitorering, med de samme eller lavere doser. Nivåene av transaminase synes å stabiliseres under vedvarende terapi hos noen pasienter.

Tilgang til vann

Tolvaptan kan forårsake bivirkninger knyttet til vanntap som tørste, polyuri, nokturi og pollakiuri (se pkt. 4.8). Derfor må pasientene ha tilgang til vann (eller annen vannholdig væske) og kunne drikke tilstrekkelige mengder av disse væskene (se pkt. 4.2). Pasienter skal bes om å drikke vann eller annen vannholdig væske ved første tegn på tørste, for å unngå for sterk tørste eller dehydrering. Pasientene bør også drikke 1-2 glass væske før de legger seg, uavhengig av om de er tørste og de bør fylle på med væske gjennom natten for hver episode med nokturi.

Dehydrering

Volumstatus må overvåkes hos pasienter som tar tolvaptan, da behandling med tolvaptan kan resultere i sterk dehydrering, som utgjør en risikofaktor for nedsatt nyrefunksjon. Hvis pasienten blir dehydrert, må hensiktsmessige tiltak iverksettes, som bl.a. kan bety å seponere eller redusere dosen med tolvaptan og øke væskeinntaket. Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter som har sykdommer som svekker muligheten til adekvat væskeinntak eller som har økt risiko for vanntap, f.eks. ved oppkast eller diaré.

Urinveisobstruksjon

Utskillelse av urin må sikres. Pasienter med delvis obstruksjon av urinveiene, for eksempel pasienter med prostatahypertrofi eller nedsatt mikturisjon, har økt risiko for å utvikle akutt retensjon.

Væske- og elektrolyttbalanse

Væske- og elektrolyttstatus må overvåkes hos alle pasientene. Administrasjon av tolvaptan fremkaller stor akvarese og kan føre til dehydrering og økning i serumnatrium (se pkt. 4.8) og er derfor kontraindisert hos hypernatremiske pasienter (se pkt. 4.3). Derfor må serumkreatinin, elektrolytter og symptomer på elektrolyttubalanse (f.eks. svimmelhet, synkope, hjertebank, forvirring, svakhet, ustabil gange, hyperrefleksi, anfall, koma) evalueres før og etter behandling med tolvaptan for å monitorere dehydrering.

Under langvarig behandling må elektrolytter måles minst hver tredje måned.

Unormale serumnatrium-verdier

Dersom pasienten har unormale natriumverdier før initiering av tolvaptanbehandling (hyponatremi eller hypernatremi) må dette korrigeres før oppstart av behandling med tolvaptan.

Anafylakse

Sjeldne tilfeller av anafylakse (inkludert anafylaktisk sjokk og generalisert utslett) har vært rapportert etter administrasjon av tolvaptan. Denne type reaksjon oppsto etter den første dosen tolvaptan. Pasienter må monitoreres nøye under behandling. Pasienter med kjente hypersensitivitetsreaksjoner overfor benzazepin eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) kan være utsatte for hypersensitivitetsreaksjon overfor tolvaptan (se pkt. -4.3 Kontraindikasjoner).

Hvis en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige allergiske reaksjoner oppstår, må administrasjon av tolvaptan avbrytes straks og hensiktsmessig terapi initieres. Siden overfølsomhet er en kontraindikasjon (se pkt. 4.3) må aldri behandling startes på nytt etter en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige allergiske reaksjoner.

Laktose

Jinarc inneholder laktose som hjelpestoff. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Diabetes mellitus

Diabetespasienter med forhøyet glukosekonsentrasjon (f.eks. over 300 mg/dl) kan ha pseudohyponatremi. Denne tilstanden må utelukkes før og under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan føre til hyperglykemi (se pkt. 4.8). Derfor må tolvaptan administreres med forsiktighet hos diabetespasienter. Dette gjelder spesielt pasienter med dårlig kontrollert type II-diabetes.

Økninger i urinsyre

Redusert urinsyreutskillelse gjennom nyrene er en kjent effekt av tolvaptan. I en dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie hos pasienter med ADPKD, ble det rapportert potensielt klinisk signifikant økning i urinsyre (mer enn 10 mg/dl) med høyere forekomst hos tolvaptan-pasientene (6,2 %) sammenlignet med pasientene behandlet med placebo (1,7 %). Urinsyregikt ble rapportert hyppigere hos pasientene behandlet med tolvaptan (28/961, 2,9 %) enn hos pasientene som fikk placebo (7/483, 1,4 %). Økt bruk av allopurinol og andre legemidler brukt til å behandle urinsyregikt, ble observert i den dobbelt-blinde, placebo-kontrollerte studien. Effekt på serumurinsyre kan tilskrives den reversible hemodynamiske endringen i nyrene som oppstår som respons på effekten av tolvaptan på urinosmolalitet, og kan være klinisk relevant. Hendelsene med økning i urinsyre og/eller urinsyregikt var ikke alvorlige og forårsaket ikke seponering av terapi i den dobbelt-blinde, placebo-kontrollerte studien. Urinsyre konsentrasjon skal evalueres før initiering av behandling med Jinarc, og under behandlingen basert på symptomer.

Effekt av tolvaptan på glomerulær filtreringshastighet (GFR)

Reversibel reduksjon i GFR har vært observert i ADPKD-studier ved initiering av behandling med tolvaptan.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkning av andre legemidler på tolvaptans farmakokinetikk

CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av legemidler som er moderate CYP3A-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) eller sterke CYP3A-hemmere (f.eks., itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin) øker eksponeringen av tolvaptan.

Samtidig administrasjon av tolvaptan og ketokonazol resulterte i en 440 % økning i område under tid-konsentrasjonskurven (AUC) og 248 % økning i maks. observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) for tolvaptan.

Samtidig administrasjon av tolvaptan med fluconazol, en moderat CYP3A-hemmer, medførte en økning på 200 % i AUC og en økning på 80 % i C_{max} for tolvaptan.

Samtidig administrasjon av tolvaptan med grapefrukt-juice, en moderat til sterk CYP3A-hemmer, ga en fordobling av maksimal konsentrasjon av tolvaptan (C_{max}).

Dosereduksjon av tolvaptan anbefales for pasienter når moderate eller sterke CYP3A-hemmere tas (se pkt. 4.2). Pasienter som bruker moderate eller sterke CYP3A-hemmere må behandles med forsiktighet, spesielt hvis hemmerne tas oftere enn én gang daglig.

CYP3A-indusere

Samtidig bruk av legemidler som er sterke CYP3A-indusere (f.eks. rifampicin) vil redusere eksponering og effekt av tolvaptan. Samtidig administrasjon av tolvaptan med rifampicin reduserer C_{max} og AUC for tolvaptan med ca. 85 %. Derfor skal samtidig administrasjon av tolvaptan med sterke CYP3A-indusere (f.eks. rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenytoin, karbamazepin og johannesurt) unngås.

Samtidig administrasjon med legemidler som øker konsentrasjonen av serum natrium

Det er ingen erfaring fra kontrollerte kliniske studier med samtidig bruk av tolvaptan og hypertont natriumklorid-løsning, orale natriumpreparater eller legemidler som øker konsentrasjonen av serumnatrium. Legemidler med høyt innhold av natrium, som smertestillende brusetabletter, og visse natriumholdige preparater mot dyspepsi, kan også øke konsentrasjonen av serum natrium. Samtidig bruk av tolvaptan med legemidler som øker konsentrasjonen av serum natrium, kan resultere i en høyere risiko for å utvikle hypernatremi (se pkt. 4.4) og anbefales derfor ikke.

Diuretika

Tolvaptan har ikke vært undersøkt i omfattende grad i ADPKD i kombinasjon med diuretika. Selv om det ikke synes å være en synergistisk eller additiv effekt av samtidig bruk av tolvaptan med loop- og tiazid-diuretika, kan denne type legemidler føre til alvorlig dehydrering, som utgjør en risikofaktor for redusert nyrefunksjon. Hvis dehydrering eller redusert nyrefunksjon skjer, må behørig tiltak iverksettes. Dette kan bety at behandling med tolvaptan og/eller diuretika må seponeres eller at dosen reduseres, samt økt væskeinntak. Andre potensielle årsaker til nedsatt nyrefunksjon eller dehydrering må evalueres og håndteres.

Effekt av tolvaptan på andre legemidlers farmakokinetikk

CYP3A-substrater

Hos friske personer, hadde ikke tolvaptan, et CYP3A-substrat, noen effekt på plasmakonsentrasjonene av enkelte andre CYP3A-substrater (f.eks. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan økte plasmanivået av lovastatin 1,3 til 1,5 ganger. Selv om denne økningen ikke har noen klinisk relevans, indikerer det at tolvaptan kan potensielt øke eksponeringen av CYP3A4-substrater.

Transporter-substrater

In vitro-studier indikerer at tolvaptan er et substrat og konkurrerende hemmer av P-glykoprotein (P-gp). *In vitro*-studier indikerer at tolvaptan eller dens oksosmørsyre-metabolitt kan ha potensial til å hemme OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP og OCT1-transportere. Steady state-konsentrasjon av digoxin ble økt (1,3 ganger i maks. observert plasmakonsentrasjon [C_{max}] og 1,2 ganger i område under plasmakonsentrasjonstidskurve i doseringsintervallet [AUC_{τ}]) når det ble administrert samtidig med gjentatte 60 mg-doser (gitt én gang daglig) tolvaptan. Pasienter som får digoxin eller andre smale terapeutiske P-gp-substrater (f.eks. dabigatran) må derfor behandles med forsiktighet og evalueres for utilsiktet økt effekt av disse preparatene ved samtidig behandling med tolvaptan. Statiner

som vanligvis brukes i tolvaptan fase 3 pivotalstudien (f.eks. rosuvastatin og pitavastatin) er OATP1B1 eller OATP1B3-substrater, men det ble ikke observert noen forskjell i AE-profilen i løpet av fase 3 pivotalstudien for tolvaptan i ADPKD. Hvis OATP1B1- og OATP1B3-substrater (f.eks. statiner som rosuvastatin og pitavastatin), OAT3-substrater (f.eks. metotreksat, ciprofloksacin), BCRP-substrater (f.eks. sulfasalazin) eller OCT1-substrater (f.eks. metformin) blir administrert samtidig med tolvaptan, må pasienter behandles med forsiktighet og evalueres for uforholdsmessige store effekter av disse legemidlene.

Diuretika eller ikke-vann drivende anti-hypertensive legemidler

Stående blodtrykk ble ikke målt rutinemessig i ADPKD-studiene. Derfor kan ikke risiko for ortostatisk/postural hypotensjon på grunn av farmakodynamisk interaksjon med tolvaptan, utelukkes.

Samtidig administrasjon med vasopressin-analoger

I tillegg til den akvaretiske effekten på nyrene, kan tolvaptan blokkere vaskulær vasopressin V2-reseptorer som er involvert i utskillelse av koagulasjonsfaktorer (f.eks. von Willebrand-faktor) fra endotel-celler. Derfor kan effekten av vasopressin-analoger som desmopressin, reduseres ved samtidig bruk av tolvaptan hos pasienter som bruker slike analoger for å forhindre eller kontrollere blødning. Det anbefales ikke å administrere Jinarc samtidig med vasopressin-analoger.

Røyking og alkohol

Data knyttet til røyking eller bruk av alkohol i ADPKD-studiene er for begrenset til å avgjøre mulige interaksjoner av røyking eller alkohol på effekt og sikkerhet av ADPKD-behandling med tolvaptan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data for bruk av tolvaptan hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder må bruke adekvat prevensjon ved bruk av Jinarc. Jinarc må ikke brukes under graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om tolvaptan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier på rotter har vist utskillelse av tolvaptan i melk. Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Jinarc er kontraindisert ved amming (se punkt 4.3).

Fertilitet

Studier på dyr viste effekter på fertilitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Jinarc har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Når man kjører bil eller bruker maskiner, må man imidlertid ta høyde for at man kan oppleve svimmelhet, asteni eller utmattelse fra tid til annen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De farmakodynamisk forutsigbare og oftest rapporterte bivirkninger er tørste, polyuri, nokturni og pollakiuri, som forekom i henholdsvis ca. 55 %, 38 %, 29 % og 23 % av pasientene. Videre har tolvaptan vært forbundet med idiosynkratisk økte verdier av alanin- og aspartat-aminotransferaser (ALAT og ASAT) med sjeldne tilfeller av samtidig forhøyede verdier av totalbilirubin.

Tabell over bivirkninger

Forekomst av bivirkninger knyttet til tolvaptanbehandling er listet opp nedenfor. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert under kliniske studier og/eller bruk etter markedsføring.

Alle bivirkningene er listet etter organklassesystem og hyppighet; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge for alvorlighetsgrad.

Hyppigheten av bivirkningene rapportert under bruk etter markedsføring kan ikke bestemmes ettersom de avledes fra spontane rapporteringer. Hyppigheten av disse bivirkningene klassifiseres følgelig som "ikke kjent".

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent*
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk, Generalisert utslett
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Polydipsi	Dehydrering, Hypernatremi, Nedsatt matlyst, Hyperurikemi, Hyperglykemi, Urinsyregikt		
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, Svimmelhet			
Hjertesykdommer		Hjertebank		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, Munntørhet	Magesmerter, Abdominal distensjon, Forstoppelse, Dyspepsi, Gastroøsofageal refluks-sykdom		
Sykdommer i lever og galleveier		Unormal leverfunksjon		Akutt leversvikt ¹
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, Kløe		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer		
Sykdommer i nyre og urinveier	Nokturi, Pollakiuri, Polyuri			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Utmattelse, Tørste	Asteni		

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent*
Undersøkelser		Økt alanin-aminotransferase, Økt aspartat-aminotransferase, redusert vekt	Økt bilirubin	

* Rapportert under overvåkning etter markedsføring av tolvaptan godkjent for andre indikasjoner

¹ Observert etter markedsføring med tolvaptan hos pasienter med ADPKD. Levertransplantasjon var nødvendig.

Beskrivelse av valgte bivirkninger

For å redusere risikoen for signifikant eller uopprettelig leverskade, kreves blodprøver for levertransaminaser før oppstart av Jinarc. Prøver gjentas hver måned i 18 måneder og deretter i regelmessige intervaller på 3 måneder (se pkt. 4.4).

De hyppigste bivirkningene er knyttet til vanntap. Det er derfor av den største betydning at pasienter får tilgang til vann og kan drikke tilstrekkelige mengder med væske. Volumstatus for pasienter som tar tolvaptan, må overvåkes for å forhindre dehydrering (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Orale enkeltdoser på opptil 480 mg (4 ganger maks. anbefalt daglig dose) og flere doser opptil 300 mg én gang daglig i fem dager har vært godt tolerert i studier med friske personer. Det finnes intet spesifikt antidot mot tolvaptan-forgiftning. Tegn og symptomer på akutt overdose kan forventes å ligne på de ved høy farmakologisk effekt: en stigning i serum natriumkonsentrasjon, polyuri, tørste og dehydrering/hypovolemi.

Ingen dødsfall ble observert hos rotter eller hunder etter orale enkeltdoser på 2000 mg/kg (maks. dose). Én enkelt oral dose med 2000 mg/kg var dødelig hos mus og symptomer på toksisitet hos mus inkluderte redusert bevegelsesmessig funksjon, ustødig gange, tremor og hypotermi.

Hos pasienter med mistenkt overdose av tolvaptan, anbefales evaluering av vitale tegn, elektrolyttkonsentrasjoner, EKG og væskestatus. Tilstrekkelig erstatning av vann og/eller elektrolytter må fortsette til akvaresen avtar. Dialyse vil kanskje ikke være effektiv i fjerning av tolvaptan på grunn av den høye bindingsaffiniteten til humant plasmaprotein (> 98 %).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diuretika: vasopressin-antagonister, ATC-kode: C03XA01

Virkningsmekanisme

Tolvaptan er en vasopressin-antagonist som spesifikt blokkerer bindingen av arginin vasopressin (AVP) til V2-reseptorene i de distale delene av nefronet. Tolvaptans affinitet til den humane V2-reseptoren er 1,8 ganger høyere enn naturlig AVP.

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene av tolvaptan har vært evaluert hos friske personer og pasienter med ADPKD i CKD-stadiene 1 til 4. Effekt på utskillelse av fritt vann og på urinvolum er tydelige i alle CKD-stadier. Den absolutte effekten er lavere ved senere stadier, i samsvar med det synkende antallet fungerende nefroner. Akutt reduksjon i gjennomsnittlig totalt nyrevolum ble også observert etter 3 ukers behandling i alle CKD-stadier, fra -4,6 % for CKD-stadium 1 til -1,9 % for CKD-stadium 4.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det primære fokus for det kliniske programmet for utvikling av tolvaptan-tabletter til behandling av ADPKD er en enkelt pivotal, multinasjonal, fase 3-, randomisert, placebo-kontrollert studie der langtids sikkerhet og effekt av oral delt dose av tolvaptan (mellom 60 mg/dag og 120 mg/dag) ble sammenlignet med placebo i 1445 voksne pasienter med ADPKD. Totalt 14 kliniske studier som involverer tolvaptan ved ADPKD er fullført over hele verden, inkludert 8 studier i USA, 1 i Nederland, 3 i Japan, 1 i Korea og den multinasjonale fase 3-pivotale studien.

Fase 3 pivotal-studien (TEMPO 3:4, 156-04-251) inkluderte pasienter fra 129 sentre i Nord- og Sør-Amerika, Japan, Europa og andre land. Det primære endepunktet i denne studien var å evaluere den langsiktige effekten av tolvaptan i ADPKD målt ved endring i hastighet (%) av vekst av totalt nyrevolum (TKV) hos pasienter behandlet med tolvaptan, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. I denne studien var totalt 1445 voksne pasienter (18-50 år) med tegn til raskt utviklende, tidlig ADPKD (som oppfyller modifisert Ravine-kriterier, totalt nyrevolum (TKV) \geq 750 ml, estimert kreatinin clearance \geq 60 ml/min) randomisert 2:1 til behandling med tolvaptan eller placebo. Pasientene ble behandlet i opptil tre år.

Tolvaptan (n = 961)- og placebo (n = 484)-gruppene var godt balansert mht kjønn med gjennomsnittsalder på 39 år. Inklusjonskriteriene identifiserte pasienter som ved baseline hadde tegn til tidlig sykdomsutvikling. Ved baseline hadde pasientene gjennomsnittlig estimert glomerulær filtreringshastighet (eGFR) på 82 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) der 79 % hadde hypertensjon og en gjennomsnittlig TKV på 1692 ml (høydejustert 972 ml/m). Ca. 35 % av pasientene hadde kronisk nyresykdom (CKD) stadium 1, 48 % CKD stadium 2, og 17 % CKD stadium 3 (eGFRCKD-EPI). Selv om disse kriteriene var nyttige for å øke studiepopulasjonen med pasienter som progredierte raskt, indikerte subgruppeanalyser basert på stratifiseringskriterier som alder, TKV, GFR, albuminuri og hypertensjon at forekomsten av slike risikofaktorer i yngre alder forutsier raskere sykdomsutvikling.

Resultatene av det primære endepunktet, endringshastigheten i TKV for pasienter randomisert til tolvaptan (normalisert som prosent) til endringshastigheten for pasienter på placebo, var statistisk meget signifikant. Endringshastigheten av TKV over tre år var signifikant lavere for personer behandlet med tolvaptan enn for personer som fikk placebo: Henholdsvis 2,80 % per år kontra 5,51 % per år (ratio av geometrisk gjennomsnitt 0,974; 95 % CI 0,969 til 0,980; p < 0,0001).

De forhåndsspesifiserte sekundære endepunktene ble undersøkt sekvensielt. Det viktige sekundære kombinerte endepunktet (ADPKD-utvikling) var tiden til flere kliniske hendelser i forhold til:

- 1) forverring av nyrefunksjon (definert som vedvarende [reprodusert over minst to uker] 25 % reduksjon i resiprok serumkreatinin under behandling [fra avslutning av titreringsfasen til siste kontroll på legemiddel])
- 2) medisinsk signifikant nyresmerte (definert som krav om sykmelding, last resort-analgetika, narkotiske og anti-nociceptive, radiologiske eller kirurgiske intervensjoner)
- 3) forverring av hypertensjon
- 4) forverring av albuminuri

Den relative rate av ADPKD--relaterte hendelser ble redusert med 13,5 % hos pasienter behandlet med tolvaptan (hasardrate, 0,87; 95 % CI, 0,78 til 0,97; p = 0,0095).

Resultatet av det viktige, sekundære kombinerte endepunktet er hovedsakelig tilskrevet effekt på forverring av nyrefunksjon og medisinsk signifikant nyresmerte. Nyrefunksjonshendelsene var 61,4 % mindre sannsynlige for tolvaptan, sammenlignet med placebo (hasardrate, 0,39; 95 % CI, 0,26 til 0,57; nominell p < 0,0001), mens nyresmertehendelser var 35,8 % mindre sannsynlige hos pasienter behandlet med tolvaptan (hasardrate, 0,64; 95 % CI, 0,47 til 0,89; nominell p = 0,007). I motsetning til dette, var det ingen effekt av tolvaptan på verken utvikling av hypertensjon eller albuminuri.

TEMPO 4:4 er en åpen forlengelsesstudie som inkluderte 871 pasienter som fullførte TEMPO 3:4 fra 106 sentre i 13 land. Dette forsøket evaluerte effektene av tolvaptan mht. sikkerhet, TKV og eGFR hos pasienter som har fått aktiv behandling i 5 år (tidlig behandling) sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i 3 år, deretter aktiv behandling i 2 år (behandlet med forsinkelse).

Det primære endepunktet for TKV ga ikke en forskjell i endring (-1,7 %) over 5 års behandlingen mellom pasienter som ble behandlet tidlig og forsinket ved forhåndsdefinert terskel for statistisk signifikant ($p = 0,3580$). Begge gruppenes TKV vekstutvikling ble nedsatt relativt i forhold til placebo i de første 3 årene, noe som angir at både tidlig og forsinket tolvaptan-behandlede pasienter begunstiges i en liknende grad.

Et sekundært endepunkt som tester persistensen av positive effekter på nyrefunksjonen, indikerte at bevaring av eGFR observert på slutten av det TEMPO 3:4-pivotalstudien (3,01 til 3,34 ml/min / 1,73 m² ved oppføringsbesøk 1 og 2) kunne bevares ved åpen behandling. Denne forskjellen ble opprettholdt i den forhåndsdefinerte MMRM-analysen (3,15 ml/min / 1,73 m², 95 % KI 1,462 til 4,836, $p = 0,0003$) og med sensitivitetsanalyser hvor baseline for eGFR-data ble videreført (2,64 ml/min / 1,73 m², 95 % KI 0,672 til 4,603, $p = 0,0086$). Disse dataene tyder på at Jinarc kan senke hastigheten av nedsatt nyrefunksjon, og at disse fordelene vedvarer i løpet av behandlingen.

Langtidsdata er for tiden ikke tilgjengelige for å vise om langtidsbehandling med Jinarc fortsetter å senke hastigheten av nedsatt nyrefunksjon og påvirker kliniske manifestasjoner av ADPKD, inkludert forlenget tid til start av endefasen til nyresykdommen.

Gentypifisering for PKD1- og PKD2-gener ble foretatt hos flesteparten av pasientene som begynte på den åpne forlengelsesstudien (TEMPO 4:4), men resultatene er fortsatt ikke kjent.

Etter ytterligere 2 år med tolvaptan-behandling, totalt 5 års tolvaptan-behandling, har ingen nye sikkerhetssignaler blitt identifisert.

Den multisenter, internasjonale, placebokontrollerte, dobbeltblinde, fase 3-studien 156-13-210 med randomisert-seponering sammenlignet effekten og sikkerheten av tolvaptan (45 til 120 mg/dag) med placebo hos pasienter som var i stand til å tolerere tolvaptan under en titrerings- og innkjøringsperiode med tolvaptan på 5 uker. Studien brukte en modell med randomisert seponering for å selektere pasienter som var i stand til å tolerere tolvaptan i en 5-ukers, enkeltblind pre-randomisert periode som bestod av en titreringsperiode på 2 uker og en innkjøringsperiode på 3 uker. Modellen ble brukt for å minimere påvirkningen av tidlig seponering og manglende data ved studiens endepunkter.

Totalt 1370 pasienter (alder 18–65) med kronisk nyresykdom (CKD) med en eGFR mellom 25 og 65 ml/min/1,73 m² hvis yngre enn 56 år, eller en eGFR mellom 25 og 44 ml/min/1,73 m², pluss eGFR-reduksjon $> 2,0$ ml/min/1,73 m²/år hvis mellom 56–65 år, ble randomisert til enten tolvaptan ($n = 683$) eller placebo ($n = 687$) og ble behandlet i en periode på 12 måneder.

For randomiserte individer var baseline for gjennomsnittlig estimert glomerulær filtreringshastighet (eGFR) 41 ml/min/1,73 m² (CKD-epidemiologisk formel) og historisk TKV, tilgjengelig hos 318 (23 %) av individene, i gjennomsnitt 2,026 ml. Omtrent 5 %, 75 % og 20 % hadde en eGFR på henholdsvis 60 ml/min/1,73 m² eller større (CKD stadium 2), eller mindre enn 60 og større enn 30 ml/min/1,73 m² (CKD stadium 3) eller mindre enn 30 men større enn 15 ml/min/1,73 m² (CKD stadium 4). CKD stadium 3 kan deles videre inn i stadium 3a 30 %, (eGFR 45 ml/min/1,73 m² til mindre enn 60 ml/min/1,73 m²) og stadium 3b 45 %, (eGFR mellom 30-45 ml/min/1,73 m²).

Det primære endepunktet til studien var endring av estimert glomerulær filteringshastighet (eGFR) fra baseline-nivåer før behandling til vurdering etter behandling. Hos pasienter behandlet med tolvaptan var reduksjonen i eGFR signifikant mindre enn hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0,0001$). Behandlingsforskjellen i eGFR-endring observert i denne studien er 1,27 ml/min/1,73 m², som representerer en reduksjon på 35 % i LS gjennomsnitt for endring i eGFR på -2,34 ml/min/1,73 m² i tolvaptan-gruppen i forhold til en endring på -3,61 ml/min/1,73 m² i placebo-gruppen observert over 1 år. Det sekundære hovedendepunktet var en sammenligning av

effekt av tolvaptanbehandling i forhold til placebo for reduksjon av nedgangen i eGFR-stigning på årsbasis på tvers av alle målte tidspunkter i studien. Disse dataene viste også signifikant nytte av tolvaptan i forhold til placebo ($p < 0,0001$).

Undergruppeanalyse av primært og sekundært endepunkt av CKD-stadiet fant liknende, konsistente behandlingseffekter relatert til placebo for pasienter på stadiene 2, 3a, 3b og 4 ved baseline.

En forhåndsdefinert undergruppeanalyse tydet på at tolvaptan hadde mindre effekt hos pasienter over 55 år, en liten undergruppe med en vesentlig saktere hastighet på eGFR-reduksjon.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tolvaptan i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen med polycystisk nyresykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes tolvaptan raskt med topp plasmakonsentrasjon som inntreffer ca. to timer etter dosering. Den absolutte biologiske tilgjengeligheten av tolvaptan er ca. 56 %. Samtidig administrasjon av tolvaptan med et fettrikt måltid ga opptil en dobling av maksimal konsentrasjon av tolvaptan uten endring i AUC. Selv om klinisk relevans av dette funnet ikke er kjent, bør morgendosen tas under faste for å minimere den unødvendige risikoen ved å øke maks. eksponering (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Med orale enkeltdoser på ≥ 300 mg, synes maksimal plasmakonsentrasjon å jevnes ut, muligens på grunn av metning av absorpsjonen. Tolvaptan bindes reversibelt (98 %) til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Tolvaptan omdannes i omfattende grad i leveren nesten utelukkende av CYP3A. Tolvaptan er et svakt CYP3A4-substrat og synes ikke å ha noen hemmende aktivitet. *In vitro*-studier indikerte at tolvaptan ikke har noen hemmende aktivitet på CYP3A. Fjorten metabolitter har vært identifisert i plasma, urin og feces; alle bortsett fra én omdannes også av CYP3A. Bare oksobutyrynsyre-metabolitten er til stede med mer enn 10 % av total radioaktivitet i plasma; alle andre er til stede med lavere konsentrasjoner enn tolvaptan. Tolvaptan-metabolitter har lite til intet bidrag til den farmakologiske effekten av tolvaptan; alle metabolitter har ingen eller svak antagonistaktivitet overfor humane V2-reseptorer sammenlignet med tolvaptan. Den terminale halveringstiden er ca. 8 timer og *steady-state*-konsentrasjonen av tolvaptan oppnås etter den første dosen.

Eliminasjon

Mindre enn 1 % av intakt virkestoff skilles ut uendret i urinen. Studier med radioaktivt merket tolvaptan viste at 40 % av radioaktiviteten ble gjenfunnet i urinen og 59 % ble gjenfunnet i feces, hvor uendret tolvaptan utgjorde 32 % av radioaktiviteten. Tolvaptan er bare en mindre komponent i plasma (3 %).

Linearitet

Etter orale enkeltdoser, viser C_{max} -verdiene mindre enn dose-proporsjonale økninger fra 30 til 240 mg og deretter en utjevning ved doser fra 240 til 480 mg, AUC øker lineært. Etter flere daglige doser på 300 mg, ble eksponering av tolvaptan økt 6,4-ganger sammenlignet med en dose på 30 mg. For delte dose-regimer på 30, 60 og 120 mg/dag hos ADPKD-pasienter, øker tolvaptan-eksponering (AUC) lineært.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Alder

Utskillelse av tolvaptan påvirkes ikke signifikant av alderen.

Nedsatt leverfunksjon

Effekt av mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) på tolvaptans farmakokinetikk ble undersøkt i 87 pasienter med leversykdom av forskjellig opprinnelse. Ingen klinisk signifikante endringer er sett i utskillelse for doser mellom 5 til 60 mg. Svært begrenset informasjon foreligger hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). I en populasjon der farmakokinetisk analyse ble utført hos pasienter med leverødem, var AUC for tolvaptan hos pasientene med sterk (Child-Pugh klasse C) og mild til moderat (Child-Pugh klasse A og B) nedsatt leverfunksjon 3,1 og 2,3 ganger høyere enn hos friske personer.

Nedsatt nyrefunksjon

I en populasjon der farmakokinetisk analyse ble utført hos pasienter med ADPKD, økte konsentrasjonen av tolvaptan, sammenlignet med friske personer, når nyrefunksjonen falt under eGFR på 60 ml/min/1,73 m². En eGFR_{CKD-EPI} reduksjon fra 72,2 til 9,79 (ml/min/1,73 m²) ble assosiert med en 32 % reduksjon i total kroppsclearance.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet. Teratogenisitet ble observert hos kaniner gitt 1000 mg/kg/dag (7,5 ganger eksponering i forhold til den humane dosen på 120 mg/dag på AUC-basis). Ingen teratogene effekter ble sett hos kaniner ved 300 mg/kg/dag (ca. 1,25 til 2,65 ganger eksponering i forhold til mennesker ved den daglige dosen på 120 mg, basert på AUC). I en peri- og post-natal studie på rotter, ble forsinket ossifikasjon og redusert vekt hos avkommet sett ved den høye dosen på 1000 mg/kg/dag.

To fertilitetsstudier i rotter viste effekt på foreldregenerasjonen (reduisert matinntak og kroppsvektøkning, spyttsekresjon), men tolvaptan påvirket ikke reproduktiv ytelse hos hanrotte og det var ingen effekt på fostrene. Hos hunrottene ble unormal egglosningscyklus sett i begge studier. NOAEL-verdien (no observed adverse effect level) for effekt på reproduksjonsevnen hos hunrotter (100 mg/kg/dag) var ca. 8 ganger maks. anbefalt dose for mennesker 120 mg/dag basert på mg/m².

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallincellulose
Indigokarmin aluminiumslake

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Jinarc 15 mg tabletter

7 eller 28 tabletter i PVC/aluminiumsfolie-blisterpakning

Jinarc 30 mg tabletter

7 eller 28 tabletter i PVC/aluminiumsfolie-blisterpakning

Jinarc 15 mg tabletter + Jinarc 45 mg tabletter

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

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

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

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

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolieblistre i et etui med 7 × 15 mg og 7 × 45 mg-tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumsfolieblistre i et etui med 7 × 15 mg og 7 × 45 mg-tabletter

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 60 mg tabletter

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

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

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

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

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolieblistre i et etui med 7 × 30 mg og 7 × 60 mg-tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumsfolieblistre i et etui med 7 × 30 mg og 7 × 60 mg-tabletter

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 90 mg tabletter

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

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

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

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

28 tabletter i 2 PVC/aluminiumsfolieblistre i et etui med 7 × 30 mg og 7 × 90 mg-tabletter

56 tabletter i 4 PVC/aluminiumsfolieblistre i et etui med 7 × 30 mg og 7 × 90 mg-tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Jinarc 15 mg tabletter

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

Jinarc 30 mg tabletter

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

Jinarc 15 mg tabletter + Jinarc 45 mg tabletter

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

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

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 60 mg tabletter

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

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

Jinarc 30 mg tabletter + Jinarc 90 mg tabletter

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før Jinarc lanseres i et medlemsland, må innehaveren av markedsføringstillatelsen godta innholdet og formatet på det pedagogiske opplegget, herunder kommunikasjonsmedier og distribusjonsmodaliteter, med hver nasjonal kompetent myndighet. Innehaveren av markedsføringstillatelsen må sørge for at alt helsepersonell og pasienter / omsorgspersoner som forventes å forskrive og / eller bruke JINARC har tilgang til / er utstyrt med følgende undervisningspakke.

- Informasjon til lege
- Pakke med pasientinformasjon

Det pedagogiske opplegget er rettet mot å sikre bevissthet om den potensielle risikoen for levertoksisitet og gi veiledning om hvordan man håndterer denne risikoen og betydningen av å forhindre graviditet før initiering av og under behandling med Jinarc.

Informasjon til lege skal inneholde:

- Preparatomtale
- Opplæringsmateriell for helsepersonell

Opplæringsmateriell for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- risikoen for levertoksisitet forbundet med bruk av Jinarc
- betydningen av å forhindre graviditet, før og under behandling med Jinarc

Pakke med pasientinformasjon skal inneholde:

- Pakningsvedlegg
- Opplæringsmateriell for pasient / omsorgsperson
- Pasientkort

Opplæringsmateriell for pasient / omsorgsperson skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- risikoen for levertoksisitet forbundet med bruk av Jinarc
- betydningen av å forhindre graviditet, før og under behandling med Jinarc

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Tegn eller symptomer på levertoksisitet og alvorlig dehydrering
- Råd dersom slike symptomer opptrer

Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>En ikke-intervensjonsstudie av sikkerhet etter markedsføring (PASS) for å undersøke risikoen for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Levertoksisitet • Basalcellekarsinom • Glaukom <p>forbundet med bruk av Jinarc.</p> <p>I tillegg skal studien også gi informasjon om:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Graviditetsutfall hos pasienter behandlet med Jinarc • Mønstrene for legemiddelutnyttelse, spesielt med hensyn til ikke anbefalt bruk og bruk hos pasienter over 50 år • Bivirkninger forbundet med langvarig bruk av Jinarc <p>Den endelige kliniske studierapporten skal sendes inn innen:</p>	4. kvartal 2022

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 15 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jinarc 15 mg tablettar

tolvaptan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 30 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

tolvaptan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**UTVENDIG EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 15 mg tabletter

Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 15 mg tablett inneholder 15 mg tolvaptan. Hver 45 mg tablett inneholder 45 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 × 15 mg tabletter og 7 × 45 mg tabletter

14 × 15 mg tabletter og 14 × 45 mg tabletter

28 × 15 mg tabletter og 28 × 45 mg tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jinarc 15 mg tabletter
Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

*
C

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Informasjon på blindeskrift:

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**UTVENDIG EMBALLASJE (blisterpakning i et etui)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 15 mg tabletter

Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 15 mg tablett inneholder 15 mg tolvaptan. Hver 45 mg tablett inneholder 45 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

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

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**GJENNOMTRYKKSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 15 mg tabletter

Jinarc 45 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 15 mg tablett inneholder 15 mg tolvaptan. Hver 45 mg tablett inneholder 45 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 × 15 mg tabletter og 7 × 45 mg tabletter

14 × 15 mg tabletter og 14 × 45 mg tabletter

28 × 15 mg tabletter og 28 × 45 mg tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

*
C

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**UTVENDIG EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan. Hver 60 mg tablett inneholder 60 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 × 30 mg tabletter og 7 × 60 mg tabletter

14 × 30 mg tabletter og 14 × 60 mg tabletter

28 × 30 mg tabletter og 28 × 60 mg tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter
Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

*
C

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Informasjon på blindeskrift:

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**UTVENDIG EMBALLASJE (blisterpakning i et etui)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan. Hver 60 mg tablett inneholder 60 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

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

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**GJENNOMTRYKKSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 60 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan. Hver 60 mg tablett inneholder 60 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 × 30 mg tabletter og 7 × 60 mg tabletter

14 × 30 mg tabletter og 14 × 60 mg tabletter

28 × 30 mg tabletter og 28 × 60 mg tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

*
C

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**UTVENDIG EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 90 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan. Hver 90 mg tablett inneholder 90 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 × 30 mg tabletter og 7 × 90 mg tabletter

14 × 30 mg tabletter og 14 × 90 mg tabletter

28 × 30 mg tabletter og 28 × 90 mg tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tablett
Jinarc 90 mg tablett

tolvaptan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

*
C

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Informasjon på blindeskrift:

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**UTVENDIG EMBALLASJE (blisterpakning i et etui)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 90 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan. Hver 90 mg tablett inneholder 90 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

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

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

GJENNOMTRYKKSPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jinarc 30 mg tabletter

Jinarc 90 mg tabletter

tolvaptan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan. Hver 90 mg tablett inneholder 90 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Les pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 × 30 mg tabletter og 7 × 90 mg tabletter

14 × 30 mg tabletter og 14 × 90 mg tabletter

28 × 30 mg tabletter og 28 × 90 mg tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

*
C

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Jinarc er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jinarc
3. Hvordan du bruker Jinarc
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jinarc
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Jinarc er og hva det brukes mot

Jinarc er et legemiddel som brukes til å behandle en sykdom som kalles "autosomal dominant polycystisk nyresykdom" (ADPKD). Denne sykdommen fører til vekst av væskefylte cyster i nyrene, som legger press på omkringliggende vev og reduserer nyrefunksjonen, og kan muligens føre til nyresvikt. Jinarc brukes til å behandle ADPKD hos voksne med kronisk nyresykdom (CKD) i stadium 1 til 4 med tegn til sykdom som utvikler seg raskt.

Jinarc inneholder virkestoffet tolvaptan som blokkerer effekten av vasopressin, et hormon som forårsaker dannelsen av cyster i nyrene til ADPKD-pasienter. Ved å blokkere virkningen av vasopressin, bremser Jinarc utvikling av nyrecyster hos pasienter med ADPKD, reduserer symptomene på sykdommen og øker urinproduksjonen.

2. Hva du må vite før du bruker Jinarc

Bruk ikke Jinarc:

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor tolvaptan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller hvis du er allergisk mot benzazepin eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin),
- dersom du er blitt fortalt at du har økte nivåer av leverenzymmer i blodet, som ikke tillater behandling med tolvaptan,
- dersom nyrene ikke fungerer (ingen produksjon av urin),
- hvis du har en tilstand som er forbundet med svært lavt blodvolum (f.eks. alvorlig dehydrering eller blødning),
- dersom du har en tilstand som øker natriumnivået i blodet ditt,

- dersom du ikke merker når du er tørst,
- dersom du er gravid (se "Graviditet og amming"),
- dersom du ammer (se "Graviditet og amming").

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Jinarc:

- dersom du lider av leversykdom,
- dersom du ikke kan få nok vann (se "drikke nok vann", nedenfor) eller dersom du må begrense væskeinntaket,
- dersom du har problemer med vannlating eller har en forstørret prostata,
- dersom du lider av for mye eller for lite natrium i blodet.
- dersom du har hatt en allergisk reaksjon til benzazepin, tolvaptan eller andre benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) eller til noen av de andre ingrediensene i dette legemidlet tidligere (oppført under avsnitt 6),
- dersom du har diabetes,
- dersom du har blitt fortalt at du har for høye nivåer av urinsyre i blodet (som kan ha forårsaket anfall av smerter grunnet urinsyregikt).

Jinarc kan føre til at leveren ikke virker som den skal. Derfor må du straks informere legen din dersom du har symptomer som kan tyde på potensielle leverproblemer, som for eksempel:

- kvalme
- oppkast
- feber
- tretthet
- tap av matlyst
- magesmerter
- mørk urin
- gulsott (gulning av huden eller øynene)
- kløe i huden
- influensa-lignende syndrom (ledd- og muskelsmerter med feber)

Under behandling med Jinarc vil din lege avtale månedlige blodprøver for å kontrollere eventuelle endringer i leverfunksjonen din.

Drikke nok vann

Jinarc medfører vanntap fordi det øker urinproduksjonen. Dette vanntapet kan resultere i bivirkninger som munntørrehet og tørste, eller enda alvorligere bivirkninger, som nyreproblemer (se punkt 4). Det er derfor viktig at du har tilgang til vann og at du kan drikke nok når du føler deg tørst. Før du legger deg, må du drikke 1 eller 2 glass vann, selv om du ikke føler deg tørst. Du må også drikke vann hvis du har urinert om natten. Spesiell forsiktighet må utvises hvis du har en sykdom som reduserer riktig væskeinntak eller du har økt risiko for vanntap, f.eks. ved oppkast eller diaré. På grunn av den økte urinproduksjonen, er det også viktig at du alltid har tilgang til toalett.

Barn og ungdom

Jinarc har ikke vært undersøkt hos barn og ungdom (under 18 år) og bruk anbefales derfor ikke i disse aldersgruppene.

Andre legemidler og Jinarc

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Informert din lege spesielt dersom du bruker:

- behandlinger som inneholder ketokonazol for soppinfeksjoner, makrolidantibiotika som klaritromycin eller diltiazem for behandling av høyt blodtrykk eller brystmerter. Disse kan øke effekten av Jinarc.
- legemidler som øker nivået av natrium i blodet, eller som inneholder store mengder salt, som

f.eks. tabletter som løses opp i vann, og midler mot fordøyelsesbesvær. Disse kan øke effekten av Jinarc.

- digoksin (et legemiddel for behandling av uregelmessig puls og hjertesvikt), dabigatran (brukes for å fortynne blodet), rosuvastatin eller pitavastatin (brukes til å senke blodkolesterolet) metotreksat (brukes til å behandle kreft, leddgikt), ciprofloksacin (antibiotikum), sulfasalazin (for behandling av inflammatorisk tarmsykdom eller revmatoid artritt) eller metformin (for behandling av diabetes). Jinarc kan øke effekten av disse legemidlene.
- fenytoin eller karbamazepin (legemidler for behandling av epilepsi), rifampicin (et legemiddel for behandling av tuberkulose) eller johannesurt (et tradisjonelt legemiddel for lindring av noe lavt stemningsleie og mild angst). Bruk av et av disse legemidlene sammen med Jinarc skal unngås, da dette kan redusere effekten av Jinarc.
- diuretika (brukes til å øke urinproduksjonen). Når disse tas sammen med Jinarc, kan det øke risikoen for bivirkninger forårsaket av vanntap.
- diuretika eller andre legemidler for behandlingen av høyt blodtrykk. Når disse tas med Jinarc, kan risikoen for lavt blodtrykk økes når du reiser deg fra sittende eller liggende stilling.
- desmopressin (brukes til å øke blodkoaguleringsfaktorer eller til å kontrollere urinmengden eller sengevæting). Jinarc kan redusere effekten av desmopressin.

Det kan likevel være greit for deg at du tar disse legemidlene sammen med Jinarc. Din lege vil avgjøre hva som passer best for deg.

Inntak av Jinarc sammen med mat og drikke

Ikke drikk grapefrukt-juice når du bruker Jinarc.

Graviditet og amming

Ikke bruk dette legemidlet hvis du er gravid eller ammer.

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon ved bruk av dette legemidlet.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen kan føle seg svimmel, svak eller trett etter å ha tatt Jinarc. Hvis dette skjer med deg, må du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Jinarc inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

3. Hvordan du bruker Jinarc

Jinarc kan bare foreskrives av leger som har erfaring i behandlingen av ADPKD. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dose

Den daglige mengden Jinarc skal fordeles på to doser, og den ene skal være større enn den andre. Den høyere dosen skal tas om morgenen når du våkner, minst 30 minutter før frokost. Den lavere dosen skal tas åtte timer senere.

Dosekombinasjonene er:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Behandlingen vil vanligvis starte med en dose på 45 mg om morgenen og 15 mg åtte timer senere. Legen din kan deretter gradvis øke dosen du får til en maks. kombinasjon på 90 mg når du står opp, og deretter 30 mg åtte timer senere. For å finne beste dose, vil legen sjekke regelmessig hvor godt du tolererer den dose du er blitt foreskrevet. Du bør alltid ta den høyeste dosekombinasjonen du tåler, som foreskrevet av din lege.

Hvis du bruker andre legemidler som kan forsterke effekten av Jinarc, kan du få lavere doser. I dette tilfellet kan legen foreskrive Jinarc-tabletter med 30 mg eller 15 mg tolvaptan, som tas én gang om dagen, om morgenen.

Administrasjonsmåte

Svelg tablettene med et glass vann, uten å tygge.

Morgendosen skal tas minst 30 minutter før frokost. Den andre daglige dosen kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Jinarc

Dersom du har tatt flere tabletter enn din foreskrevne dose, **drikk rikelig med vann og ta straks kontakt med lege eller sykehus**. Husk å ta med deg emballasjen så det fremgår tydelig hva du har tatt. Hvis du tar den større dosen svært sent på dagen, må du kanskje gå hyppigere på toalettet i løpet av natten.

Dersom du har glemt å ta Jinarc

Dersom du glemmer å ta legemidlet, bør du ta dosen straks du husker det, samme dag. Hvis ikke du tar tablettene én dag, tar du normal dose påfølgende dag. **DU MÅ IKKE** ta dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Jinarc

Dersom du slutter å bruke Jinarc, kan nyrecystene dine vokse like raskt som de gjorde før du startet behandling med Jinarc. Derfor bør du bare slutte å bruke Jinarc dersom du opplever bivirkninger som krever akutt medisinsk tilsyn (se avsnitt 4) eller hvis legen ber deg gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger:

Dersom du opplever noen av følgende bivirkninger, er det mulig du trenger akutt legetilsyn.

Avbryt bruk av Jinarc og ta straks kontakt med lege eller oppsøk nærmeste sykehus dersom du:

- har problemer med å urinere.
- oppdager hevelse i ansiktet, leppene eller tungen, kløe, generalisert utslett, eller alvorlig hvesing eller andpustenhet (symptomer på en allergisk reaksjon).

Jinarc kan føre til at leveren ikke virker som den skal.

Rådfør deg med lege hvis du får symptomer som kvalme, oppkast, feber, tretthet, tap av matlyst, ubehag til høyre i øvre del av magen, mørk urin, gulsott (gulning av huden eller øynene), kløe i huden eller ledd- og muskelsmerte med feber.

Andre bivirkninger:

Svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- tørste (krever rikelig inntak av vann)
- hodepine

- svimmelhet
- diaré
- munntørrhet
- økt behov for å urinere, urinere om natten, eller urinere hyppigere
- tretthet

Vanlige: kan ramme opptil 1 av 10 personer

- dehydrering (uttørking)
- høye nivåer av natrium, urinsyre og blodsukker
- urinsyregikt
- nedsatt appetitt
- problemer med å sove
- hjertebank
- andpustenhet
- magesmerter
- mett, oppblåst eller ubehagelig fornemmelse i magen
- forstoppelse
- halsbrann
- unormal leverfunksjon
- utslett
- kløe
- muskelspasmer
- generell svakhet
- høyere nivåer av leverenzymmer i blodet
- vekttap

Mindre vanlige: kan ramme opptil 1 av 100 personer

- økning i bilirubin (et stoff som kan forårsake gulning av hud eller øyne) i blodet

Ikke kjent: hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- allergiske reaksjoner (se over)
- akutt leversvikt (ALS)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Jinarc

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, etuiet eller utløpsdato og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Jinarc

Virkestoffet er tolvaptan.

Hver 15 mg tablett Jinarc inneholder 15 mg tolvaptan.

Hver 30 mg tablett Jinarc inneholder 30 mg tolvaptan.

Hver 45 mg tablett Jinarc inneholder 45 mg tolvaptan.

Hver 60 mg tablett Jinarc inneholder 60 mg tolvaptan.

Hver 90 mg tablett Jinarc inneholder 90 mg tolvaptan.

Andre innholdsstoffer er laktose-monohydrat (se avsnitt 2), maisstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, magnesium stearat, indigokarmin aluminiumlake.

Hvordan Jinarc ser ut og innholdet i pakningen

De forskjellige styrkene av Jinarc-tabletter har forskjellig form og pregning:

15 mg tablett: blå, trekantet, med "OTSUKA" og "15" preget på den ene siden.

30 mg tablett: blå, rund, med "OTSUKA" og "30" preget på den ene siden.

45 mg tablett: blå, firkantet, med "OTSUKA" og "45" preget på den ene siden.

60 mg tablett: blå, modifisert rektangulært, med "OTSUKA" og "60" preget på den ene siden.

90 mg tablett: blå, femkantet, med "OTSUKA" og "90" preget på den ene siden.

Legemidlet ditt leveres i følgende pakningsstørrelser:

Jinarc 15 mg tabletter: blisterpakninger med 7 eller 28 tabletter

Jinarc 30 mg tabletter: blisterpakninger med 7 eller 28 tabletter

Jinarc 45 mg tabletter + Jinarc 15 mg tabletter: blisterpakninger med eller uten etui med 14 (7 tabletter med høyere styrke + 7 tabletter med lavere styrke), 28 (14 tabletter med høyere styrke + 14 tabletter med lavere styrke) eller 56 (28 tabletter med høyere styrke + 28 tabletter med lavere styrke) tabletter.

Jinarc 60 mg tabletter + Jinarc 30 mg tabletter: blisterpakninger med eller uten etui med 14 (7 tabletter med høyere styrke + 7 tabletter med lavere styrke), 28 (14 tabletter med høyere styrke + 14 tabletter med lavere styrke) eller 56 (28 tabletter med høyere styrke + 28 tabletter med lavere styrke) tabletter.

Jinarc 90 mg tabletter + Jinarc 30 mg tabletter: blisterpakninger med eller uten etui med 14 (7 tabletter med høyere styrke + 7 tabletter med lavere styrke), 28 (14 tabletter med høyere styrke + 14 tabletter med lavere styrke) eller 56 (28 tabletter med høyere styrke + 28 tabletter med lavere styrke) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for tolvaptan (indisert for voksne med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD) har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Innehaveren av markedsføringstillatelsen bes om å oppdatere produktinformasjonen ved å legge til "Urinsyregikt" som en vanlig bivirkning i punkt 4.8 i preparatomtalen og i punkt 4 i pakningsvedlegget. Dette er ikke et nytt signal. Preparatomtalen beskriver allerede i punkt 4.4 at det er kjent at tolvaptan reduserer urinsyreclearance i nyrene, og i kliniske studier førte dette til høyere forekomst av klinisk signifikante urinsyrenivåer (større enn 10 mg/dl) med tolvaptan sammenlignet med placebo (6,2 % vs. 1,7 %). Bivirkninger med urinsyregikt ble rapportert hyppigere med tolvaptan enn med placebo (2,9 % vs. 1,4 %). Pakningsvedlegget advarer i punkt 2 om at pasienter bør rådføre seg med lege hvis de tidligere har hatt høye nivåer av urinsyre som kan ha forårsaket anfall av urinsyregikt. De anbefalte oppdateringene er for å presisere at hyperurikemi og urinsyregikt er forskjellige kliniske begreper, og at hyperurikemi kan være asymptomatisk. Begrepet "urinsyregikt" forstås også bedre av pasienter.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for tolvaptan (indisert for voksne med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder tolvaptan (indisert for voksne med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).