

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Jinarc 15 mg töflur
Jinarc 30 mg töflur
Jinarc 45 mg töflur
Jinarc 60 mg töflur
Jinarc 90 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Jinarc 15 mg töflur

Hver tafla inniheldur 15 mg af tolvaptani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 15 mg tafla inniheldur u.þ.b. 35 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Jinarc 30 mg töflur

Hver tafla inniheldur 30 mg af tolvaptani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 30 mg tafla inniheldur u.þ.b. 70 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Jinarc 45 mg töflur

Hver tafla inniheldur 45 mg af tolvaptani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 45 mg tafla inniheldur u.þ.b. 12 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Jinarc 60 mg töflur

Hver tafla inniheldur 60 mg af tolvaptani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 60 mg tafla inniheldur u.þ.b. 16 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Jinarc 90 mg töflur

Hver tafla inniheldur 90 mg af tolvaptani.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 90 mg tafla inniheldur u.þ.b. 24 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Jinarc 15 mg töflur

Blá, þríhyrningslaga (stærri ás: 6,58 mm, minni ás: 6,20 mm), lítillaga kúpt, með ígreypu „OTSUKA” og „15” á annarri hliðinni.

Jinarc 30 mg töflur

Blá, hringlaga (þvermál: 8 mm), lítillaga kúpt, með ígreypu „OTSUKA” og „30” á annarri hliðinni.

Jinarc 45 mg töflur

Blá, ferningslaga (6,8 mm á hlið, stærri ás: 8,2 mm), lítillaga kúpt, með ígreypu „OTSUKA” og „45” á annarri hliðinni.

Jinarc 60 mg töflur

Blá, umbreyttur rétthyrningur (stærri ás: 9,9 mm, minni ás: 5,6 mm), lítillaga kúpt, með ígreypu „OTSUKA” og „60” á annarri hliðinni.

Jinarc 90 mg töflur

Blá, fimmhyrningslaga (stærri ás: 9,7 mm, minni ás: 9,5 mm), lítillaga kúpt, með ígreypu „OTSUKA” og „90” á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Jinarc er ætlað að hægja á framvindu blöðrumyndunar og nýrnabilunar í arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi með ríkjandi erfðamáta (autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)) hjá fullorðnum með langvinnan nýrnasjúkdóm (CKD) á stigi 1 til 4 við upphaf meðferðar þar sem fram hafa komið vísbendingar um hraðan framgang sjúkdómsins (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tolvaptan-meðferð skal hefja og framfylgja undir eftirliti lækna með sérþekkingu í meðferð arfgengs blöðrunýrnasjúkdóms og fullan skilning á áhættunni samfara tolvaptan-meðferð, þ.m.t. eiturveikunum á lifur og eftirlitskröfum (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Jinarc á að gefa tvisvar á dag í tvískiptu skömmtuninni 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg eða 90 mg + 30 mg. Morgunskammtinn á að taka að minnsta kosti 30 mínútum fyrir morgunverð. Seinni dagskammtinn má taka með eða án matar. Samkvæmt tvískiptu skömmtuninni er heildardagskammturinn 60 mg, 90 mg eða 120 mg.

Skammtaaðlögun

Upphafsskammturinn er 60 mg tolvaptan á dag sem tvískipta skömmtunin 45 mg + 15 mg (45 mg tekin að morgni fyrir morgunverð og 15 mg tekin 8 klst. síðar). Auka skal við upphafsskammtinn smám saman að tvískiptu skömmtuninni 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) á dag og síðan að æskilegu tvískiptu skömmtuninni 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) á dag ef hún þolist vel þar sem aukið er við skammtinn með a.m.k. viku millibili. Skammtaaðlögun þarf að framkvæma með varúð til að tryggja að stórir skammtar þolist ekki illa við óhóflega hraða skammtaaukningu. Sjúklingar mega minnka skammtinn smám saman á grundvelli þols. Halda þarf sjúklingum á hæsta þolanlega skammti tolvaptans.

Markmið skammtaaðlögunar er að hamla virkni vasópressíns á V2-viðtakann í nýrunum eins fullkomlega og stöðugt og hægt er en viðhalda viðunandi vökvajafnvægi á sama tíma (sjá kafla 4.4).

Mælingar á osmólalstyrk þvags eru ráðlagðar til að fylgjast með hvort hömlun vasópressíns sé fullnægjandi. Íhuga skal reglulegt eftirlit með osmólalstyrk í plasma eða natríum í sermi (til að reikna út osmósúþéttni í plasma) og/eða líkamspyngd til að fylgjast með hættu á ofþornun vegna þvagaukandi áhrifa tolvaptans, ef um er að ræða ófullnægjandi vökvainntöku sjúklings.

Öryggi og verkun Jinarc í tengslum við langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 5 hefur ekki verið rannsakað og því skal hætta meðferð með tolvaptani ef skert nýrnastarfsemi þróast út í langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 5 (sjá kafla 4.4).

Hætta verður meðferð ef hæfni til að drekka er skert eða aðgengi að vatni er takmarkað (sjá kafla 4.4).

Ekki má taka tolvaptan með greipaldinsafa (sjá kafla 4.5). Ráðleggja skal sjúklingum að drekka nægilegt magn af vatni eða öðrum vatnskenndum vökva (sjá kafla 4.4).

Skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem taka öfluga CYP3A-hemla

Minnka þarf tolvaptan-skammtana hjá sjúklingum sem taka öfluga CYP3A-hemla (sjá kafla 4.5) á eftirfarandi hátt:

Daglegur tvískiptur tolvaptan-skammtur	Minnkaður skammtur (einu sinni á dag)
90 mg + 30 mg	30 mg (frekari skammtaminnkun að 15 mg ef 30 mg þolist ekki vel)
60 mg + 30 mg	30 mg (frekari skammtaminnkun að 15 mg ef 30 mg þolist ekki vel)
45 mg + 15 mg	15 mg

Skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem taka meðalöfluga CYP3A-hemla

Minnka þarf tolvaptan-skammtana hjá sjúklingum sem taka meðalöfluga CYP3A-hemla á eftirfarandi hátt:

Daglegur tvískiptur tolvaptan-skammtur	Minnkaður tvískiptur skammtur
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Íhuga skal frekari skammtaminnkun ef sjúklingar þola ekki minnkuðu tolvaptan-skammtana.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Hækkandi aldur hefur engin áhrif á plasmabéttni tolvaptans. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og árangur tolvaptans hjá sjúklingum eldri en 55 ára með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Frábending er fyrir notkun tolvaptan hjá sjúklingum með þvagþurrð (anuria) (sjá kafla 4.3).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með stuðul gauklasiunarhraða < 10 ml/mín. eða sjúklingum sem eru í skilun. Hættan á lifrarskemmdum hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (þ.e. áætlaðan gauklasiunarhraða [eGFR] < 20) getur aukist, fylgjast skal vel með þessum sjúklingum m.t.t. eituráhrifa á lifur. Upplýsingar um sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm á frumstigi eru takmarkaðri en fyrir sjúklinga á stigi 1, 2 eða 3 (sjá kafla 5.1). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm á síðari stigum, þ.e. stigi 4 (eGFR < 25 ml/mín./1,73 m²). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 5. Hætta skal meðferð með tolvaptani ef vanstarfsemi nýrna nær því að verða langvinnur nýrnasjúkdómur á stigi 5 (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi þarf að meta vandlega ávinning og áhættu meðferðar með Jinarc. Fylgjast þarf vel með sjúklingum og fylgjast reglulega með lifrarensímum (sjá kafla 4.4).

Jinarc er ekki ætlað sjúklingum með hækkuð lifrarensím og/eða merki eða einkenni um lifrarskaða fyrir upphaf meðferðar sem uppfylla skilyrði þess að meðferð með tolvaptani sé hætt til frambúðar (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með lítið eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A og B).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun tolvaptans hjá börnum og unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir. Ekki er mælt með tolvaptani handa börnum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töflurnar verður að gleypa án þess að tryggja með glasi af vatni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir bensasepíni eða bensasepín afleiðum (sjá kafla 4.4).
- Hækkun lifrarsím og/eða merki eða einkenni um lifrarskaða fyrir upphaf meðferðar sem uppfylla skilyrði þess að meðferð með tolvaptani sé hætt til frambúðar (sjá kafla 4.4).
- Þvagþurrð.
- Vökvaskortur.
- Blóðnatríumhækkun.
- Sjúklingar sem geta ekki skynjað eða brugðist við þorsta.
- Þungun (sjá kafla 4.6).
- Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ófyrirsjáanleg (idiosyncratic) eituráhrif á lifur

Tolvaptan hefur verið tengt við ófyrirsjáanlega hækkun á þétni alaníns í blóði og aspartat amínótransferasa (ALAT og ASAT) með sjaldgæfum tilvikum samhliða hækkun á heildarbilírúbíni (BT).

Eftir markaðssetningu tolvaptans við arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi hefur verið tilkynnt um bráða lifrabilun sem krefst lifrarígræðslu.

Í tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm átti upphaf lifrarfrumuskaðans (með ALAT-hækkun $> 3 \times \text{ULN}$) sér stað innan 3 til 14 mánaða eftir að meðferð hófst og þessar hækkunir voru afturkræfar, þar sem ALAT var aftur $< 3 \times \text{ULN}$ innan 1 til 4 mánaða. Þrátt fyrir að þessar samhliða hækkunir hafi gengið til baka þegar notkun tolvaptans var umsvifalaust hætt, gefa þær til kynna möguleika á verulegum lifrarskemmdum. Svipaðar breytingar með öðrum lyfjum hafa verið tengdar möguleikanum á að valda óafturkræfum og hugsanlega lífshættulegum lifrarskaða (sjá kafla 4.8).

Læknar sem ávísa lyfinu verða að fylgja í einu og öllu þeim nauðsynlegu öryggisráðstöfunum sem fram koma hér á eftir.

Til að draga úr hættu á verulegum og/eða óafturkræfum lifrarskemmdum er nauðsynlegt að mæla lifrartransamínasa og bilírúbín í blóði áður en meðferð með Jinarc er hafin, síðan mánaðarlega í 18 mánuði og á 3 mánaða fresti eftir það. Mælt er með samhliða eftirliti með einkennum sem geta bent til lifrarskaða (t.d. þreytu, lystarleysi, ógleði, óþægindum í efri hluta kviðar hægri megin, uppköstum, hita, útbrotum, kláða, dökku þvagi eða gulu).

Ef óeðlileg ALAT-, ASAT- eða BT-gildi koma fram hjá sjúklingnum áður en meðferð er hafin, sem uppfylla skilyrði fyrir því að meðferð sé hætt til frambúðar (sjá hér að neðan), er notkun tolvaptans fráþending (sjá kafla 4.3). Ef um er að ræða óeðlileg grunn-gildi sem eru undir viðmiðunarmörkum þess að meðferð sé hætt til frambúðar má einungis hefja meðferð ef hugsanlegur ávinningur af

meðferðinni vegur þyngra en hugsanleg áhætta og nauðsynlegt er að auka tíðni mælinga á lifrarprófum. Mælt er með ráðgjöf sérfræðings í lifrarsjúkdómum.

Á fyrstu 18 mánuðum meðferðarinnar má einungis gefa sjúklingum Jinarc ef lækni þeirra hefur ákvarðað að lifrarstarfsemi þeirra styðji áframhaldandi meðferð.

Við upphaf einkenna eða teikna um lifrarskaða eða ef óeðlileg hækkuð ALAT- eða ASAT-gildi sem hafa klínískt vægi koma fram meðan á meðferð með Jinarc stendur, verður að hætta lyfjagjöfni tafarlaust og endurtaka verður prófanir, þ.m.t. ALAT, ASAT, BT og alkalískan fosfatasa (AP) eins fljótt og auðið er (helst innan 48 klst. til 72 klst.) Halda þarf prófunum áfram með aukinni tíðni þar til einkenni/teikn/rannsóknarstofufrávik komast í jafnvægi eða ganga til baka en þá má aftur hefja meðferð með Jinarc.

Viðteknar klínískar starfsvenjur benda til þess að hætta eigi meðferð með Jinarc við staðfestingu á viðvarandi eða hækkandi gildum transamínasa og að hætta skuli meðferð til frambúðar við marktæka hækkun og/eða ef klínísk einkenni lifrarskaða verða viðvarandi.

Ráðlagðar viðmiðunarreglur fyrir að meðferð sé hætt til frambúðar eru m.a.:

- ALAT eða ASAT > 8-föld ULN
- ALAT eða ASAT > 5-föld ULN í meira en 2 vikur
- ALAT eða ASAT > 3-föld ULN og (BT > 2-föld ULN eða alþjóðlegt viðmiðunargildi blóðþynningar (INR) > 1,5)
- ALAT eða ASAT > 3-föld ULN með þeim viðvarandi einkennum um lifrarskaða sem fram koma hér að framan.

Ef ALAT- og ASAT-gildi haldast undir 3-földum efri mörkum eðlilegra gilda (ULN) má halda meðferð með Jinarc áfram með varúð, með tíðum mælingum við sömu eða lægri skammta þar sem gildi transamínasa virðast komast í jafnvægi við áframhaldandi meðferð hjá sumum sjúklingum.

Aðgangur að vatni

Tolvaptan getur valdið aukaverkunum sem tengjast vatnstapi eins og þorsta, ofsamigu, næturþvaglátum og tíðum þvaglátum (sjá kafla 4.8). Því verða sjúklingar að hafa aðgang að vatni (eða öðrum vatnskenndum vökva) og vera færir um að drekka nægilegt magn (sjá kafla 4.2). Ráðleggja skal sjúklingum að drekka vatn eða annan vatnskenndan vökva við fyrstu merki um þorsta til að komast hjá óhóflegum þorsta eða ofþornun.

Auk þess þurfa sjúklingar að drekka 1 til 2 glös af vökva fyrir svefn óháð þorsta og bæta sér upp vökva á nóttunni við hvert tilvik næturþvagláta.

Vökvatap

Fylgjast skal með vökvunarástandi hjá sjúklingum sem taka tolvaptan því að meðferð með tolvaptani kann að valda alvarlegu vökvatapi sem telst áhættuþáttur fyrir skerta nýrnastarfsemi. Mælt er með nákvæmu eftirliti með líkamsþyngd. Ef líkamsþyngd minnkar jafnt og þétt getur verið um að ræða fyrstu merki um vökvatap sem er að ágerast. Ef vökvatap kemur í ljós skal gera viðeigandi ráðstafanir sem kunna að fela í sér nauðsyn þess að gera hlé á eða minnka skammta af tolvaptani og auka vökvagjöf. Sérstakrar aðgæslu er þörf hjá sjúklingum með sjúkdóma sem skerða nauðsynlega vökvaneyslu eða sem eru í aukinni hættu á vökvatapi, t.d. ef um er að ræða uppköst eða niðurgang.

Hindruð þvaglát

Tryggja þarf þvaglát. Sjúklingar með þvagtrengdu, t.d. stækkun á blöðruhálskirtli eða skerta getu til blöðrutæmingar, eru í meiri hættu á að fá alvarlega þvagteppu.

Vökva- og blóðsaltajafnvægi

Fylgjast verður með vökva- og blóðsaltajafnvægi hjá öllum sjúklingum. Gjöf tolvaptans veldur ríkulegri vatnsríkri símigu (aquaresis) og getur valdið ofþornun og hækkun á natríum í sermi (sjá kafla 4.8) og er frábending hjá sjúklingum með blóðnatríumhækkun (sjá kafla 4.3). Af þeim sökum þarf að fylgjast með kreatíníni í sermi, blóðsöltum og einkennum um blóðsaltatruflanir (t.d. sundl, yfirlið, hjartsláttarónot, rugl, þróttleysi, óstöðugt göngulag, ofviðbrögð, krampa og dá) fyrir og eftir upphaf meðferðar með tolvaptani til að fylgjast með hugsanlegri ofþornun.

Við langtímameðferð verður að mæla blóðsölt a.m.k. á þriggja mánaða fresti.

Óeðlileg natríumgildi í sermi

Óeðlileg natríumgildi (blóðnatríumlækkun eða blóðnatríumhækkun) fyrir meðferð verður að leiðrétta áður en meðferð með tolvaptani er hafin.

Bráðaofnæmi

Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið tilkynnt um bráðaofnæmi (þar með talið ofnæmislost og almenn útbrot) eftir gjöf tolvaptans. Þessi tegund viðbragða komu fram eftir fyrstu gjöf tolvaptans. Hafa þarf náið eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð stendur. Sjúklingar sem þekkt er að hafi fengið ofnæmisviðbrögð gagnvart bensasepíni eða bensasepín afleiðum (t.d. benasepríli, conivaptani, fenoldópam mesýlati eða mirtasapíni) kunna að eiga ofnæmisviðbrögð gagnvart tolvaptani á hættu (sjá kafla 4.3).

Ef bráðaofnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal tafarlaust hætta meðferð með tolvaptani og hefja viðeigandi meðferð. Þar sem ofnæmi er frábending (sjá kafla 4.3) má aldrei hefja meðferð aftur eftir bráðaofnæmi eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fram.

Sykursýki

Sykursjúkir sjúklingar með háa glúkósapéttni (t.d. meira en 300 mg/dl) kunna að fá sýndarblóðnatríumlækkun (pseudohyponatraemia). Útiloka þarf slíkt ástand áður en meðferð hefst og meðan á meðferð með tolvaptani stendur.

Tolvaptan kann að valda blóðsykurshækkun (sjá kafla 4.8) og því þarf að gæta varúðar varðandi sykursjúka sjúklinga sem fá meðferð með tolvaptani. Þetta á sér í lagi við um sjúklinga með sykursýki af gerð II sem er ekki undir viðunandi stjórn.

Aukning þvagsýru

Minnkuð úthreinsun á þvagsýru um nýru eru þekkt áhrif tolvaptans. Í tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með arfgengan blóðrunýrnasjúkdóm var oftast tilkynnt um hugsanlega klínískt marktæka aukningu á þvagsýru (meira en 10 mg/dl) hjá sjúklingum sem fengu tolvaptan (6,2 %) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (1,7 %). Oftast var tilkynnt um aukaverkunina þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem fengu tolvaptan (28/961; 2,9 %) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (7/483; 1,4 %). Þar að auki kom fram aukin notkun allópúrinóls og annarra lyfja sem notuð eru til að meðhöndla þvagsýrugigt í tvíblindu samanburðarrannsókninni með lyfleysu. Áhrif á sermisþéttni þvagsýru má rekja til afturkræfra breytinga á blóðjafnvægi í nýrum sem eiga sér stað til að bregðast við áhrifum tolvaptans á osmólalstyrk þvags og geta haft klíníska þýðingu. Hins vegar voru tilvik aukinnar þvagsýru og/eða þvagsýrugigtar ekki alvarleg og urðu ekki til þess að hætta þyrfti meðferðinni í tvíblindu samanburðarrannsókninni með lyfleysu. Meta skal þéttni þvagsýru áður en meðferð með Jinarc hefst og eftir þörfum meðan á meðferð stendur á grundvelli einkenna.

Áhrif tolvaptans á gaukslíunarhraða (GFR)

Afturkræf minnkun á gaukslíunarhraða hefur komið fram í rannsóknum á arfgengum blóðrunýrnasjúkdómi við upphaf tolvaptan-meðferðar.

Langvinnur nýrnasjúkdómur

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun Jinarc hjá sjúklingum á síðari stigum langvinnis nýrnasjúkdóms, þ.e. stigi 4 ($eGFR < 25 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 5. Hætta skal meðferð með tolvaptani ef vanstarfsemi nýrna versnar yfir í langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 5.

Laktósi

Jinarc inniheldur laktósa sem hjálparefni. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf tolvaptans

CYP3A-hemlar

Samhliða notkun lyfja sem eru meðalöflugir CYP3A-hemlar (t.d. amprenavír, aprepítant, atasanavír, siprófloxasín, krisotiníb, darunavír/rítónavír, díltíasem, erytrómýsín, flúkónasól, fosamprenavír, imatiníb, verapamíl) eða öflugir CYP3A-hemlar (t.d. ítrakónasól, ketókónasól, rítónavír, klarítrómýsín) eykur útsetningu fyrir tolvaptani.

Samhliða gjöf tolvaptans og ketókónasóls olli 440 % aukningu á flatarmáli undir blóðþéttniferli (AUC) og 248 % hækkun á hámarksþéttni í plasma ($C_{\max}$) fyrir tolvaptan.

Samhliða gjöf tolvaptans með flúkónasóli, sem er meðalöflugur CYP3A-hemill, olli 200 % og 80 % hækkun á AUC og $C_{\max}$ gildum tolvaptans, í þessari röð.

Samhliða gjöf tolvaptans með greipaldinsafa, sem er meðalöflugur eða öflugur CYP3A-hemill, olli tvöföldun á hámarksþéttni ($C_{\max}$) tolvaptans.

Mælt er með að skammtar tolvaptans hjá sjúklingum séu minnkaðir meðan þeir taka meðalöfluga eða öfluga CYP3A-hemla (sjá kafla 4.2). Gæta þarf varúðar varðandi sjúklinga sem taka meðalöfluga eða öfluga CYP3A-hemla, einkum ef hemlarnir eru teknir oftast en einu sinni á dag.

CYP3A-örvar

Samhliða notkun lyfja sem eru öflugir CYP3A-örvar (t.d. rífampisín) mun draga úr útsetningu og verkun tolvaptans. Samhliða notkun tolvaptans og rífampisíns lækkar $C_{\max}$ og AUC tolvaptans um u.þ.b. 85 %. Því skal forðast samhliða gjöf tolvaptans og öflugra CYP3A-örva (t.d. rífampisíns, rífabútíns, rífapentíns, fenýtóíns, karbamazepíns og jóhannesarjurtar).

Samhliða gjöf með lyfjum sem auka natriúmpéttni í sermi

Engin reynsla liggur fyrir úr stýrðum, klínískum samanburðarrannsóknum á samhliða notkun tolvaptans og yfirþrýstinni natriúmkloríðlausn, natriúms til inntöku og lyfja sem auka natriúmpéttni í sermi.

Lyf sem innihalda mikið natrium, svo sem verkjalyf á freyðandi formi og tilteknar meðferðir við meltingartruflunum sem innihalda natrium, kunna einnig að auka natriúmpéttni í sermi. Samhliða notkun tolvaptans og annarra lyfja sem auka natriúmpéttni í sermi kann að auka hættuna á þróun blóðnatriúmhækkunar (sjá kafla 4.4) og er því ekki ráðlögð.

Þvagræsilyf

Ekki hafa verið gerðar umfangsmiklar rannsóknir á notkun tolvaptans við meðferð á arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi samhliða þvagræsilyfjum. Þó ekki beri á samverkandi né viðbættum áhrifum við samhliða notkun tolvaptans og hávirkni (loop) eða tíasíð-þvagræsilyfja getur hver þessara lyfjaflokka hugsanlega leitt til alvarlegs vökvataps sem telst áhættuþáttur fyrir skerta nýrnastarfsemi. Ef vökvatap eða skert nýrnastarfsemi kemur fram skal gera viðeigandi ráðstafanir sem kunna að fela í sér nauðsyn þess að gera hlé á meðferð eða minnka skammta af tolvaptani og/eða þvagræsilyfjum og auka vökvainntöku. Meta þarf og bregðast við öðrum hugsanlegum orsökum skertrar nýrnastarfsemi eða vökvatapi.

Áhrif tolvaptans á lyfjahvörf annarra lyfja

CYP3A-hvarfefni

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði tolvaptan, sem er CYP3A-hvarfefni, engin áhrif á plasmabéttni sumra annarra CYP3A-hvarfefna (t.d. warfaríns eða amíódaróns). Tolvaptan jók plasmabéttni lóvastatíns 1,3- til 1,5-falt. Jafnvel þótt þessi aukning hafi enga klíniska þýðingu bendir hún til þess að tolvaptan geti hugsanlega aukið útsetningu fyrir CYP3A4-hvarfefnum.

Ferjuhvarfefni (transporter substrates)

P-glýkóprótín-hvarfefni: *In vitro* rannsóknir benda til þess að tolvaptan sé hvarfefni og samkeppnishemill á P-glýkóprótín (P-gp). Jafnvægisþéttni dígoxíns jókst (mældist 1,3-föld í hámarksþéttni blóðvökva [C_{max}] og 1,2-föld undir blóðvökvapéttni-tímaferli á skömmtunartímabili [AUC_t]) við samhliðagjöf margra tolvaptan-skammta 60 mg einu sinni á dag. Sjúklingum sem fá dígoxín eða önnur þröng P-gp-hvarfefni (e: narrow therapeutic P-gp-substrates) (svo sem dabíгатran) þarf því að fylgjast vandlega með og meta með tilliti til óhóflegra áhrifa í meðferð með tolvaptani.

OATP1B1/OAT3/BCRP og OCT1: *In vitro* rannsóknir benda til þess að tolvaptan eða oxóbútyrumbrotsefni þess geti hindrað OATP1B1, OAT3, BCRP og OCT1-ferjum. Samhliðagjöf tolvaptans (90 mg) og rósúvastatíns (5 mg), sem er BCRP-hvarfefni, jók rósúvastatín- C_{max} og AUC_t um 54 % og 69 %, í þessari röð. Ef BCRP-hvarfefni (t.d. súlfasalasín) eru gefin samhliða tolvaptani þarf að fylgjast vandlega með sjúklingum og meta þá með tilliti til óhóflegra áhrifa þessara lyfja. Gjöf rósúvastatíns (sem er OATP1B1-hvarfefni) eða fúrósemíðs (sem er OAT3-hvarfefni) heilbrigðum einstaklingum með hækkað oxóbútyrsýrumbrotsefni (sem er hemill á OATP1B1 og OAT3) plasmabéttni hafði ekki afdrifarík áhrif á lyfjahvörf rósúvastatíns eða fúrósemíðs. Blóðfitulækkandi statín-lyf sem algengt er að nota í 3. stigs grundvallarrannsóknum tolvaptans (t.d. rósúvastatín og pítavastatín) eru OATP1B1- eða OATP1B3-hvarfefni, en hins vegar kom ekki fram neinn munur á mynstri aukaverkana í 3. stigs grundvallarrannsókn tolvaptans í ADPKD. Ef OCT1-hvarfefni (t.d. metformín) eru gefin samhliða tolvaptani, þarf að fylgjast vandlega með sjúklingum og meta þá með tilliti til óhóflegra áhrifa þessara lyfja.

Þvagræsilyf eða blóðþrýstingslækkandi lyf sem ekki eru þvagræsilyf

Blóðþrýstingur í standandi stöðu var ekki mældur reglulega í rannsóknum á arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi. Það er því ekki hægt að útiloka hættu á réttstöðu/stöðubundnum lágþrýstingi vegna lyfhrifamilliverkunar við tolvaptan.

Samhliða lyfjagjöf með vasópressínhliðstæðum

Auk þess að hafa þvagaukandi áhrif á nýru getur tolvaptan blokkað vasópressín V2 viðtaka í æðum sem hafa með losun storkupátta (t.d. von Willebrand þáttar) frá þekjufrumum að gera. Því er hugsanlegt að vasópressínhliðstæður, svo sem desmópressín, gagnist síður við að koma í veg fyrir eða meðhöndla blæðingu hjá sjúklingum sem nota þessar hliðstæður við samhliða lyfjagjöf með tolvaptani. Ekki er ráðlagt að gefa Jinarc með vasópressínhliðstæðum.

Reykingar og áfengi

Upplýsingar sem tengjast sögu um reykingar eða áfengisneyslu í rannsóknum á arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi eru of takmarkaðar til að hægt sé að ákvarða hugsanlegar milliverkanir vegna reykinga eða áfengisneyslu á verkun og öryggi við meðferð á arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi með tolvaptani.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tolvaptans á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Jínarc er ekki ráðlagt handa konum á barneignaraldri sem nota ekki getnaðarvörn.

Ekki má nota Jínarc á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tolvaptan skilst út í brjóstamjólk. Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á útskilnað tolvaptans í mjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/smábörn. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Jínarc (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Jínarc hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal það í huga við akstur eða notkun véla að einstaka sinnum getur svimi, þróttleysi eða þreyta komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Þær aukaverkanir sem voru lyfhrifalega fyrirsjáanlegar og oftast var tilkynnt um voru þorsti, ofsamiga, næturþváglat og tíð þváglat sem komu fram hjá u.þ.b. 55 %, 38 %, 29 % og 23 % sjúklinga, í þessari röð. Að auki hefur tolvaptan verið tengt við ófyrirsjáanlega hækkun á þéttni alanín aminótransferasa (ALT; 4,4%) í blóði og aspartat aminótransferasa (ASAT; 3,1%) í sjaldgæfum tilvikum samhliða hækkun á heildarbilírúbíni (BT; 0,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með tolvaptani má sjá í töflu hér fyrir neðan. Taflan byggir á aukaverkunum sem tilkynnt var um meðan á klínískum rannsóknum stóð og/eða eftir markaðssetningu.

Allar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni; mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ekki er hægt að ákvarða tíðni aukaverkana, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu, því þær eru fengnar með aukaverkanatilkynningum. Þar af leiðandi er tíðni slíkra aukaverkana flokkuð sem „tíðni ekki þekkt“.

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Önæmiskerfi				Ofnæmislost, Útbreidd útbrot

	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Ofþorsti	Ofþornun, Blóðnatríumhækkun, Minnkuð matarlyst, Þvagsýrudreyri, Blóðsykurshækkun, Þvagsýrugigt		
Geðræn vandamál		Svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur, Sundl	Bragðtruflun, Yfirlið		
Hjarta		Hjartsláttarónot		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði		
Meltingarfæri	Niðurgangur, Munnþurrkur	Kviðverkir, Þaninn kviður, Hægðatregða, Meltingartruflanir, Vélindabakflæði		
Lifur og gall		Óeðlileg lifrarstarfsemi		Bráð lifrabíln ¹
Húð og undirhúð		Þurr húð, Útbrot, Kláði, Ofsakláði		
Stoðkerfi og stoðvefur		Liðverkir, Vöðvakrampar, Vöðvaverkir		
Nýru og þvaggfæri	Næturbvaglát, Tíð þvaglát, Ofsamiga			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta, Þorsti	Þróttleysi		
Rannsóknarniðurstöður		Hækkun á alanín amínótransferasa, Hækkun á aspartat amínótransferasa, Þyngdartap, Þyngdaraukning	Hækkun á bílirúbíni	Hækkun á kreatíníníasa í blóði

¹ Kom fram eftir markaðssetningu tolvaptans við arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi. Þörf var á lifrarígræðslu.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Rannsóknarniðurstöður

Hækkun kom fram ($> 3 \times$ efri mörk eðlilegra gilda [ULN]) á ALAT hjá 4,4 % (42/958) sjúklinga sem fengu tolvaptan og 1,0 % (5/484) sjúklinga sem fengu lyfleysu en hækkun ($> 3 \times$ ULN) á ASAT kom fram hjá 3,1 % (30/958) sjúklinga sem fengu tolvaptan og 0,8 % (4/484) sjúklinga sem fengu lyfleysu, í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm. Tveir (2/957; 0,2 %) af þessum sjúklingum sem fengu tolvaptan ásamt þriðja sjúklingi úr framlengdri opinni rannsókn sýndu hækkun á lifrarendímum ($> 3 \times$ ULN) með samhliða hækkun á BT ($> 2 \times$ ULN).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Stakir skammtar til inntöku allt að 480 mg (4 sinnum hámarks ráðlagður dagskammtur) og margir skammtar upp að 300 mg einu sinn á dag í 5 daga þoldust vel í klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum. Ekkert sértækt móteitur er til við tolvaptaneitrun. Gera má ráð fyrir að teikn og einkenni um bráða ofskömmtnun séu þau sömu og vegna óhóflegra lyfhrifa: hækkun á sermisþéttni natríums, ofsamiga, þorsti og vökvatap/blóðþurrð.

Engin dauðsföll komu fram hjá rottum eða hundum eftir inntöku á stökum 2.000 mg/kg skammti (hæsta mögulega skammti). Inntaka á stökum 2.000 mg/kg skammti var banvæn hjá músun og á meðal eitrunareinkennum hjá músun sem urðu fyrir áhrifun var minnkuð hreyfigeta, riðandi göngulag, skjálfti og lagur líkamshiti.

Mælt er með eftirliti með lífsmörkun, þéttni blóðsalta, hjartalínuriti (ECG) og vökvafjafnvægi hjá sjúklingun þar sem grunur leikur á um ofskömmtnun. Halda þarf uppbótarmeðferð með vökvu og/eða söltum áfram þar til símigan gengur yfir. Ekki er víst að skilun beri árangur við að fjarlægja tolvaptan vegna mikillar bindingarsækni við plasmaprótín úr mönnum (> 98 %).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagræsilyf, vasópressín-blokkar, ATC-flokkur: C03XA01.

Verkunarháttur

Tolvaptan er vasópressínblokki sem hindrar sértækt bindingu argínínvasópressíns (AVP) við V2-viðtakana á fjarlæga hluta nýrungsins. Sækni tolvaptans í V2-viðtakann hjá mönnum er 1,8 sinnum hærri en hjá náttúrulegu AVP.

Lyfhrif

Lyfhrif tolvaptans hafa verið ákvörðuð hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm og langvinnan nýrnasjúkdóm á stigum 1 til 4. Áhrif á fría úthreinsun vatns og þvagnmagn eru augljós á öllum stigum langvinnns nýrnasjúkdóms þar sem minni algild áhrif komu fram á síðari stigum, í samræmi við minnkandi fjölda fullkomlega virkra nýrunga. Bráð lækun á meðalgildi heildarrúmmáls nýrna kom einnig fram eftir 3 vikna meðferð á öllum stigum langvinnns nýrnasjúkdóms, allt frá -4,6 % á CKD-stigi 1 til -1,9 % á CKD-stigi 4.

Verkun og öryggi

Aðaláherslan í klínískum rannsóknum fyrir þróun tolvaptantaflna til meðhöndlunar á arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi er ein fjölþjóðleg, 3. stigs slembiröðuð lyfleysustýrð samanburðarrannsókn þar sem langtímaöryggi og verkun tvískiptar skömmtnunar tolvaptans til inntöku (stigvaxandi skömmtnun frá 60 mg/dag að 120 mg/dag) var borin saman við lyfleysu hjá 1.445 fullorðnum einstaklingum með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm.

Alls hefur 14 klínískum rannsóknum sem tengjast tolvaptani verið lokið um heim allan til stuðnings ábendingunni arfgengur blöðrunýrnasjúkdómur, þar á meðal 8 rannsóknir í Bandaríkjunum, 1 í Hollandi, 3 í Japan, 1 í Kóreu auk fjölþjóðlegru 3. stigs lykilrannsóknarinnar.

3. stigs lykilrannsóknin (TEMPO 3: 4, 156-04-251) tók til einstaklinga frá 129 setrum í Norður- og Suður-Ameríku, Japan, Evrópu og öðrum löndum. Aðalmarkmið þessarar rannsóknar var að meta langtímaferkun tolvaptans í arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi í gegnum breytingu (staðlað sem hundraðshluti, %) á hlutfalli heildarrúmmáls nýrna (TKV) hjá einstaklingum sem fengu meðferð með tolvaptani samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Í rannsókninni var alls 1.445 fullorðnum sjúklingum (á aldrinum 18 ára til 50 ára) með vísbendingar um hraðan framgang nýtilkomins arfgengs blöðrunýrnasjúkdóms (uppfylltu umbreytt Ravineskilmerki, heildarnýrnarúmmál (TKV) ≥ 750 ml, áætluð kreatínínúthreinsun ≥ 60 ml/mín), slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá meðferð með tolvaptani eða lyfleysu.

Sjúklingar voru meðhöndlaðir í allt að 3 ár. Tolvaptan ($n = 961$) og lyfleysu ($n = 484$) hópunum var skipt jafnt niður m.t.t. kyns og meðalaldurinn var 39 ár. Þátttökuviðmiðin greindu sjúklinga þar sem fram höfðu komið vísbendingar um snemmkominn framgang sjúkdómsins við grunnildi. Við grunnildi höfðu sjúklingarnir að meðaltali áætlaða gauksúsnarhraðann (eGFR) 82 ml/mín./1,73 m² (CKD-EPI; *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*), 79 % voru með háþrýsting og meðal heildarrúmmál nýrna (TKV) var 1.692 ml (hæðarleiddrétt 972 ml/m). Um það bil 35 % einstaklinganna voru með langvarandi nýrnasjúkdóm (CKD) á stigi 1,48 % með CKD á stigi 2 og 17 % með CKD á stigi 3 (eGFR_{CKD-EPI}). Þó að þessi viðmið hafi verið gagnleg til að auðga rannsóknarhópinn með sjúklingum með hraðan sjúkdómsframgang gáfu greiningar á undirflokkum sem byggðar voru á lagskiptingarviðmiðum (aldur, TKV, GFR, albúmíními, háþrýstingur) til kynna að tilvist slíkra áhættuþátta á unga aldri spáði fyrir um hraðari framgang sjúkdómsins.

Niðurstöður aðalendapunkts, hlutfall breytinga á TKV hjá einstaklingum sem var slembiraðað til að fá tolvaptan (staðlað sem hundraðshluti, %) að hlutfalli breytinga hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu, voru mjög tölfraðilega marktækar. Hlutfall aukningar TKV á 3 árum var marktækt minni hjá einstaklingum sem fengu tolvaptan en hjá þeim sem fengu lyfleysu: 2,80 % á ári samanborið við 5,51 % á ári, í þeirri röð (hlutfall margfeldismeðaltals 0,974; 95 % CI 0,969 til 0,980; $p < 0,0001$).

Fyrirframskilgreindir aukaendapunktur voru prófaðir eftir röð. Samsetti lykilaukaendapunkturinn (framgangur arfgengs blöðrunýrnasjúkdóms) var tíminn fram að fjölda tilvika klíníks framgangs:

- 1) Versnandi nýrnastarfsemi (skilgreind sem viðvarandi [endurtekin yfir a.m.k. 2 vikur] 25 % lækun á gagnvirkri sermispéttni kreatíníns meðan á meðferð stendur [frá lokum skammtaaðlögunar að síðustu heimsókn meðan á töku lyfsins stóð]).
- 2) Læknisfræðilega marktækur nýrnaverkur (skilgreindur sem verkur sem krefst sterkra verkjalyfja til þrautavara, deyfilyfja og verkjastillandi-, geislunar- eða skurðingripa)
- 3) Versnandi háþrýstingur
- 4) Versnandi albúmíními.

Hlutfallsleg tíðni tilvika sem tengdust arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi lækkaði um 13,5 % hjá sjúklingum sem fengu tolvaptan (áhættuhlutfall 0,87; 95 % CI; 0,78-0,97; $p = 0,0095$).

Niðurstöðuna úr samsetta lykilaukaendapunktinum má fyrst og fremst rekja til áhrifa á versnandi nýrnastarfsemi og læknisfræðilega marktæks nýrnaverks. 61,4 % minni líkur voru á tilvikum tengdum nýrnastarfsemi við notkun tolvaptans samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall 0,39; 95 % CI, 0,26 til 0,57; tölulegt $p < 0,0001$), á meðan 35,8 % minni líkur voru á tilvikum tengdum nýrnaverk hjá sjúklingum sem fengu meðferð með tolvaptani (áhættuhlutfall 0,64; 95 % CI; 0,47 til 0,89; tölulegt $p = 0,007$). Aftur á móti komu engin áhrif af tolvaptani fram, hvorki á framgang háþrýstings eða albúmíními.

TEMPO 4:4 er opin framhaldsrannsókn þar sem þátttakendur voru 871 einstaklingur sem hafði klárað TEMPO 3:4 í 106 setrum í 13 löndum. Í þessari rannsókn voru áhrif tolvaptans metin á öryggi, heildarrúmmál nýrna (TKV) og gauksúsnarhraða (eGFR) hjá einstaklingum sem fengu virka meðferð í 5 ár (snemmkomin meðferð), samanborið hjá einstaklingum sem fengu lyfleysu í 3 ár og skiptu svo yfir í virka meðferð í 2 ár (síðkomin meðferð).

Hvað varðar aðalendapunktinn fyrir TKV varð ekki vart við mun á breytingu ($-1,7\%$) á 5 ára meðferðartímabili milli einstaklinga sem fengu meðferð snemma eða seint, með tilliti til fyrirfram ákveðinna greinimarka á marktækni ($p = 0,3580$). Í báðum hópum hægði á vaxtarferli TKV í hlutfalli við lyfleysu fyrstu 3 árin, sem gaf til kynna að bæði einstaklingar sem fengu snemmkomna og síðkomna meðferð fengju svipaðan ávinning.

Aukaendapunktur þar sem prófað var hversu lengi jákvæð áhrif á nýrnastarfsemi vörðu gaf til kynna að þeim eGFR gildum sem var viðhaldið í lok TEMPO 3:4 lykilrannsóknarinnar ($3,01$ til $3,34$ ml/mín./ $1,73$ m² við eftirfylgnikommu 1 og 2) væri hugsanlega viðhaldið meðan á opinni rannsókn stendur. Þessum mun var viðhaldið í fyrirfram tilgreindu MMRM (*Mixed effect Model Repeat Measurement*) greiningunni ($3,15$ ml/mín./ $1,73$ m², $95\%CI$ $1,462$ til $4,836$, $p = 0,0003$) og í næmigreiningum þar sem notast var við upplýsingar varðandi eGFR við grunnviðmið (*carried forward*) ($2,64$ ml/mín./ $1,73$ m², $95\%CI$ $0,672$ til $4,603$, $p = 0,0086$). Þessar upplýsingar gefa til kynna að tolvaptan geti hægt á versnun nýrnastarfsemi og að þessi ávinningur vari meðan á meðferð stendur.

Enn sem komið er liggja ekki fyrir upplýsingar til lengri tíma sem sýna hvort tolvaptan haldi áfram að hægja á versnun nýrnastarfsemi og að hafa áhrif á klínískar niðurstöður arfgengs blöðrunýrnasjúkdóms, þ.m.t. seinkun á því að nýrnasjúkdómur komist á lokastig.

Arfgerðargreining á *PKD1* og *PKD2* genum var framkvæmd hjá meirihluta sjúklinga sem tóku þátt í opnu framhaldsrannsókninni (TEMPO 4:4) en niðurstöðurnar eru enn ekki þekktar.

Eftir 2 ára meðferð með tolvaptani í viðbót, eða alls 5 ára meðferð með tolvaptani, varð ekki vart við nein ný öryggisvandamál.

Í alþjóðlegu, tvíblindu fjölsetra 3. stigs rannsókninni 156-13-210, sem var með samanburði við lyfleysu og þar sem meðferð var hætt samkvæmt slembiröðun (*randomized-withdrawal*), voru verkun og öryggi tolvaptans (45 mg/dag til 120 mg/dag) borin saman við lyfleysu hjá sjúklingum sem höfðu þolað tolvaptan meðan á fimm vikna títrun og undirbúningstímabili stóð. Notuð var aðferðin að hætta meðferð samkvæmt slembiröðun til þess að fjölga þeim sjúklingum í rannsókninni sem höfðu þolað tolvaptan á 5 vikna, einblindu tímabili áður en slembiröðun átti sér stað, en einblinda tímabilið skiptist í 2 vikna títrunartímabil og 3 vikna undirbúningstímabil. Rannsóknin var hönnuð á þennan hátt til þess að lágmarka áhrif þess á endapunkta rannsóknarinnar að meðferð sé hætt snemma og að gögn vanti.

Alls var 1.370 sjúklingum (á aldrinum 18 ára til 65 ára) með CKD og eGFR á bilinu 25 til 65 ml/mín./ $1,73$ m² sem voru yngri en 56 ára, eða með eGFR á bilinu 25 til 44 ml/mín./ $1,73$ m² og lækkun eGFR sem nam $>2,0$ ml/mín./ $1,73$ m²/ári sem voru á aldrinum 56 ára til 65 ára, slembiraðað til þess að fá annaðhvort tolvaptan ($n = 683$) eða lyfleysu ($n = 687$) og þeir voru meðhöndlaðir í 12 mánuði.

Hjá slembiröðuðum einstaklingum var meðal eGFR í upphafi 41 l/mín./ $1,73$ m² (CKD-EPI) og heildarrúmmál nýrna, sem lá fyrir hjá 318 (23%) einstaklingum skv. sögu, var að meðaltali 2.026 ml. U.þ.b. 5% , voru með eGFR sem nam 60 ml/mín./ $1,73$ m² eða hærra (langvinnur nýrnasjúkdómur af stigi 2), u.þ.b. 75% voru með lægra en 60 og hærra en 30 ml/mín./ $1,73$ m² (langvinnur nýrnasjúkdómur af stigi 3) og u.þ.b. 20% voru með lægra en 30 og hærra en 15 ml/mín./ $1,73$ m² (langvinnur nýrnasjúkdómur af stigi 4). Langvinnur nýrnasjúkdómi af stigi 3 má skipta enn frekar í stig 3a sem nemur 30% , (eGFR 45 ml/mín./ $1,73$ m² til innan við 60 ml/mín./ $1,73$ m²) og stig 3b sem nemur 45% (eGFR á bilinu 30 til 45 ml/mín./ $1,73$ m²).

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var breytingin á eGFR frá upphaflegum gildum áður en meðferð var hafin og fram að mati að meðferð lokinni. Hjá sjúklingum sem fengu tolvaptan var minnkun eGFR marktækt minni en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ($p < 0,0001$). Sá meðferðarmunur á breytingu eGFR, sem fram kom í rannsókninni, er $1,27$ ml/mín./ $1,73$ m², sem táknar 35% lækkun á meðaltölum minnstu kvaðrata hvað varðar breytingu eGFR sem nemur $-2,34$ ml/mín./ $1,73$ m² í hópnum sem fékk tolvaptan samanborið við $-3,61$ ml/mín./ $1,73$ m² í hópnum sem fékk lyfleysu, á einu ári. Helsti aukaendapunkturinn var samanburður á verkun meðferðar með tolvaptani samanborið við lyfleysu hvað varðar það að draga úr lækkun eGFR á ársgrundvelli á öllum mældum tímapunktum

rannsóknarinnar. Þessar upplýsingar sýndu einnig fram á marktækan ávinning af tolvaptani samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$).

Greining á undirhópum varðandi aðal- og aukaendapunktana þar sem skipt var eftir CKD-stigi sýndi fram á svipuð og sambærileg áhrif meðferðar á móti lyfleysu hjá sjúklingum sem voru með stig 2, 3a, 3b og 4 á frumstigi (eGFR 25 til 29 ml/mín./1,73 m²) í upphafi.

Fyrirfram skilgreind greining á undirhópum gaf til kynna að tolvaptan hefði minni verkun hjá sjúklingum sem voru eldri en 55 ára, en um er að ræða lítinn undirhóp þar sem eGFR gildi lækka greinilega hægar.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á tolvaptani hjá einum eða fleiri undirhópum barna við blöðrunýrnasjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku frásogast tolvaptan fljótt og hámarkspéttni í plasma næst u.þ.b. 2 klst. eftir að skammtur er tekinn. Heildaraðgengi tolvaptans er u.þ.b. 56 %. Samhliða gjöf tolvaptans með fituríkri máltíð jók hámarkspéttni tolvaptans allt að 2-falt en AUC hélst óbreytt. Þrátt fyrir að klínískt mikilvægi þessarar niðurstöðu sé ekki þekkt skal taka morgunskammtinn á fastandi maga til að draga úr óþarfa hættu á að auka hámarksútsetninguna (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Eftir inntöku á stökum skömmtum sem eru ≥ 300 mg virðist hámarkspéttni í plasma verða stöðug, hugsanlega vegna þess að frásog mettast. Tolvaptan binst afturkræft (98 %) við plasmaprótín.

Umbrot

Tolvaptan umbrotnar að mestu leyti í lifrinni, nánast eingöngu fyrir tilstilli CYP3A. Tolvaptan er veikt CYP3A4-hvarfefni og virðist ekki hafa neina hamlandi virkni. *In vitro* rannsóknir benda til þess að tolvaptan hafi enga hamlandi virkni á CYP3A. Fjórtán umbrotsefni hafa greinst í plasma, þvagi og saur, öll nema eitt voru einnig umbrotin fyrir tilstilli CYP3A. Aðeins umbrotsefnið oxósmjörýra er til staðar í yfir 10 % af heildarmagni geislavirks plasma, öll önnur eru til staðar með lægri þéttni en tolvaptan. Umbrotsefni tolvaptans hafa lítið sem ekkert að segja varðandi lyfjafræðileg áhrif tolvaptans. Öll umbrotsefnin hafa enga eða veika mótvirkni á V2-viðtaka hjá mönnum samanborið við tolvaptan. Endanlegur helmingunartími brotthvarfs er um 8 klst. og stöðug þéttni tolvaptans næst eftir fyrsta skammt.

Brotthvarf

Minna en 1 % af óskerta virka efninu skilst út óbreytt í þvagi. Tilraunir með geislamerkt tolvaptan sýndu að 40 % af geislavirkninni endurheimtust í þvagi og 59 % endurheimtust í saur þar sem 32 % geislavirkninnar voru vegna óbreytts tolvaptans. Tolvaptan er aðeins minniháttar þáttur í plasma (3 %).

Línulegt samband/ólinulegt samband

Eftir staka skammta til inntöku, sýndu $C_{\max}$ -gildin fram á minna en skammtaháða hækkun frá 30 mg til 240 mg og síðan jafnvægi við skammta frá 240 mg til 480 mg. AUC eykst línulega.

Eftir endurtekna 300 mg skammta einu sinni á dag jókst útsetning tolvaptans aðeins 6,4-falt í samanburði við 30 mg skammt. Eftir tvískiptu skömmtunina 30 mg/dag, 60 mg/dag og 120 mg/dag hjá sjúklingum með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm jókst útsetning tolvaptans (AUC) línulega.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur

Aldur hefur ekki marktæk áhrif á úthreinsun tolvaptans.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif vægrar eða miðlungs alvarlegrar skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) á lyfjahvörf tolvaptans voru rannsökuð hjá 87 sjúklingum með lifrarsjúkdóma af ýmsum toga. Engar klínískt marktækar breytingar hafa komið í ljós á úthreinsun skammta á bilinu 5 mg til 60 mg. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Í greiningu á lyfjahvörfum sjúklinga með lifrabjúg var AUC tolvaptans hjá sjúklingum með alvarlega (Child-Pugh flokkur C), væga eða miðlungs (Child-Pugh flokkar A og B) skerta lifrarstarfsemi 3,1 sinnum og 2,3 sinnum hærra en hjá hraustum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm var þéttni tolvaptans aukin í samanburði við heilbrigða einstaklinga, þar sem nýrnastarfsemi fór undir eGFR 60 ml/mín./1,73 m². Lækkun á eGFR_{CKD-EPI} frá 72,2 til 9,79 (ml/mín./1,73 m²) var tengd við 32 % lækkun á heildarúthreinsun líkamans.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

Vansköpunaráhrif komu í ljós hjá kanínum sem fengu 1.000 mg/kg/dag (2,6 sinnum útsetning við ráðlagðan hámarksskammti fyrir menn sem nemur 120 mg/dag). Engin vansköpunaráhrif komu í ljós hjá kanínum sem fengu 300 mg/kg/dag (1,2 sinnum útsetning við ráðlagðan hámarksskammti fyrir menn sem nemur 120 mg/dag).

Í rannsóknum á rottum í og eftir fæðingu kom í ljós seinkuð beinmyndun og minnkuð líkamsþyngd unga við háa skammtinn 1.000 mg/kg/dag.

Tvær rannsóknir á frjósemi hjá rottum sýndu áhrif á foreldrakynslóðina (minnkuð fæðuneysla og þyngdaraukning, aukin munnvatnsmyndun) en tolvaptan hafði ekki áhrif á æxlun karldýra og ekki komu fram nein áhrif á fóstur. Hjá kvendýrum sáust óeðlileg gangmál í báðum rannsóknum.

Mörk þess að engar aukaverkanir finnast (NOAEL) á æxlun hjá kvendýrum (100 mg/kg/dag) voru um 4,4-föld útsetning við hámarksskammtinn 120 mg/dag handa mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Maíssterkja
Hýdroxýprópýlsellulósi
Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi
Indígókarmín állakk

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Jinarc 15 mg töflur

7 eða 28 töflur í PVC/álþynnupakkningu

Jinarc 30 mg töflur

7 eða 28 töflur í PVC/álþynnupakkningu

Jinarc 15 mg töflur + Jinarc 45 mg töflur

14 töflur í 1 PVC/álþynnupakkningu með 7 × 15 mg og 7 × 45 mg töflum

28 töflur í 2 PVC/álþynnupakkningum með 7 × 15 mg og 7 × 45 mg töflum

56 töflur í 4 PVC/álþynnupakkningum með 7 × 15 mg og 7 × 45 mg töflum

14 töflur í 1 PVC/álþynnupakkningu í pappaveski með 7 × 15 mg og 7 × 45 mg töflum

28 töflur í 2 PVC/álþynnupakkningum í pappaveski með 7 × 15 mg og 7 × 45 mg töflum

56 töflur í 4 PVC/álþynnupakkningum í pappaveski með 7 × 15 mg og 7 × 45 mg töflum

Jinarc 30 mg töflur + Jinarc 60 mg töflur

14 töflur í 1 PVC/álþynnupakkningu með 7 × 30 mg og 7 × 60 mg töflum

28 töflur í 2 PVC/álþynnupakkningum með 7 × 30 mg og 7 × 60 mg töflum

56 töflur í 4 PVC/álþynnupakkningum með 7 × 30 mg og 7 × 60 mg töflum

14 töflur í 1 PVC/álþynnupakkningu í pappaveski með 7 × 30 mg og 7 × 60 mg töflum

28 töflur í 2 PVC/álþynnupakkningum í pappaveski með 7 × 30 mg og 7 × 60 mg töflum

56 töflur í 4 PVC/álþynnupakkningum í pappaveski með 7 × 30 mg og 7 × 60 mg töflum

Jinarc 30 mg töflur + Jinarc 90 mg töflur

14 töflur í 1 PVC/álþynnupakkningu með 7 × 30 mg og 7 × 90 mg töflum

28 töflur í 2 PVC/álþynnupakkningum með 7 × 30 mg og 7 × 90 mg töflum

56 töflur í 4 PVC/álþynnupakkningum með 7 × 30 mg og 7 × 90 mg töflum

14 töflur í 1 PVC/álþynnupakkningu í pappaveski með 7 × 30 mg og 7 × 90 mg töflum

28 töflur í 2 PVC/álþynnupakkningum í pappaveski með 7 × 30 mg og 7 × 90 mg töflum

56 töflur í 4 PVC/álþynnupakkningum í pappaveski með 7 × 30 mg og 7 × 90 mg töflum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Jinarc 15 mg töflur

EU/1/15/1000/001-002 (Þynnupakkning)

Jinarc 30 mg töflur

EU/1/15/1000/003-004 (Þynnupakkning)

Jinarc 15 mg töflur + Jinarc 45 mg töflur

EU/1/15/1000/005-007 (Þynnupakkning)
EU/1/15/1000/014-016 (Þynnupakkning í pappaveski)

Jinarc 30 mg töflur + Jinarc 60 mg töflur

EU/1/15/1000/008-010 (Þynnupakkning)
EU/1/15/1000/017-019 (Þynnupakkning í pappaveski)

Jinarc 30 mg töflur + Jinarc 90 mg töflur

EU/1/15/1000/011-013 (Þynnupakkning)
EU/1/15/1000/020-022 (Þynnupakkning í pappaveski)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27 maí 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 3. apríl 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal fá samþykki fyrir framsetningu og innihaldi fræðsluefnisins hjá viðkomandi lyfjafyrirvöldum áður en Jinarc er sett á markað í viðkomandi aðildarríki, þ.m.t. samskiptamiðlun og verklagsreglum varðandi dreifingu. Markaðsleyfishafi skal tryggja að allt heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar/umönnunaraðilar sem áætlað er að muni ávísar og/eða nota JINARC hafi aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingapakki fyrir sjúkling

Fræðsluefninu er ætlað að tryggja vitneskju um hugsanlega hættu á eiturvekunum á lifur og veita leiðbeiningar um hvernig stjórna skuli þessari áhættu, ásamt mikilvægi þess að forðast þungun fyrir og meðan á meðferð með Jinarc stendur.

Fræðsluefni fyrir lækna skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Þjálfunarefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Þjálfunarefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Hættu á eiturvekunum á lifur í tengslum við notkun Jinarc
- Mikilvægi þess að forðast þungun, fyrir og meðan á meðferð með Jinarc stendur

Fræðslupakki fyrir sjúklinga skal innihalda:

- Fylgiseðillinn
- Fræðsluefni fyrir sjúkling/umönnunaraðila
- Öryggiskort fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir sjúkling/umönnunaraðila skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Hættu á eiturvekunum á lifur í tengslum við notkun Jinarc
- Mikilvægi þess að forðast þungun, fyrir og meðan á meðferð með Jinarc stendur

Öryggiskort fyrir sjúklinga skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Einkenni eiturvekana á lifur og alvarlegrar ofþornunar
- Ráðgjöf ef slík einkenni koma fram

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) til að rannsaka hættu á: • Eituráhrifum á lifur sem tengist notkun Jinarc. Að auki á rannsóknin að veita upplýsingar um: • Útkomu meðgöngu hjá sjúklingum sem fá meðferð með Jinarc • Mynstur lyfjanotkunar, sér í lagi við notkun sem ekki er samkvæmt fyrirmælum og hjá sjúklingum eldri en 50 ára • Aukaverkanir í tengslum við langtímanotkun Jinarc Lokarannsóknarskýrslu skal leggja fram fyrir:	1. ársfjórðung 2025

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Jinarc 15 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

7 töflur

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jinarc 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Jinarc 15 mg töflur

tolvaptan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 30 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

7 töflur

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jinarc 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

tolvaptan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Jinarc 15 mg töflur

Jinarc 45 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 15 mg tafla inniheldur 15 mg af tolvaptani.

Hver 45 mg tafla inniheldur 45 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

7 × 15 mg töflur og 7 × 45 mg töflur

Hver pakki með 28 töflum inniheldur:

14 × 15 mg töflur og 14 × 45 mg töflur

Hver pakki með 56 töflum inniheldur:

28 × 15 mg töflur og 28 × 45 mg töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1000/005 (14 töflur; $7 \times 15 \text{ mg} + 7 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/006 (28 töflur; $14 \times 15 \text{ mg} + 14 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/007 (56 töflur; $28 \times 15 \text{ mg} + 28 \times 45 \text{ mg}$)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Jinarc 15 mg töflur

Jinarc 45 mg töflur

tolvaptan

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

✱

℄

Má

Þri

Mi

Fi

Fö

Lau

Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (þynnur í pappaveski)

1. HEITI LYFS

Jinarc 15 mg töflur

Jinarc 45 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 15 mg tafla inniheldur 15 mg af tolvaptani.

Hver 45 mg tafla inniheldur 45 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

7 × 15 mg töflur og 7 × 45 mg töflur í pappaumbúðum

Hver pakki með 28 töflum inniheldur:

14 × 15 mg töflur og 14 × 45 mg töflur í pappaumbúðum

Hver pakki með 56 töflum inniheldur:

28 × 15 mg töflur og 28 × 45 mg töflur í pappaumbúðum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1000/014 (14 töflur; $7 \times 15 \text{ mg} + 7 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/015 (28 töflur; $14 \times 15 \text{ mg} + 14 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/016 (56 töflur; $28 \times 15 \text{ mg} + 28 \times 45 \text{ mg}$)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAVESKI

1. HEITI LYFS

Jinarc 15 mg töflur

Jinarc 45 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 15 mg tafla inniheldur 15 mg af tolvaptani.

Hver 45 mg tafla inniheldur 45 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

7 × 15 mg töflur og 7 × 45 mg töflur

Hver pakki með 28 töflum inniheldur:

14 × 15 mg töflur og 14 × 45 mg töflur

Hver pakki með 56 töflum inniheldur:

28 × 15 mg töflur og 28 × 45 mg töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1000/014 (14 töflur; $7 \times 15 \text{ mg} + 7 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/015 (28 töflur; $14 \times 15 \text{ mg} + 14 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/016 (56 töflur; $28 \times 15 \text{ mg} + 28 \times 45 \text{ mg}$)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

✱
C

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

Jinarc 60 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 30 mg tafla inniheldur 30 mg af tolvaptani.

Hver 60 mg tafla inniheldur 60 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

7×30 mg töflur og 7×60 mg töflur

Hver pakki með 28 töflum inniheldur:

14×30 mg töflur og 14×60 mg töflur

Hver pakki með 56 töflum inniheldur:

28×30 mg töflur og 28×60 mg töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1000/008 (14 töflur; $7 \times 30 \text{ mg} + 7 \times 60 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/009 (28 töflur; $14 \times 30 \text{ mg} + 14 \times 60 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/010 (56 töflur; $28 \times 30 \text{ mg} + 28 \times 60 \text{ mg}$)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

Jinarc 60 mg töflur

tolvaptan

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

✱

☾

Má

Þri

Mi

Fi

Fö

Lau

Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (þynnur í pappaveski)

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

Jinarc 60 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 30 mg tafla inniheldur 30 mg af tolvaptani.

Hver 60 mg tafla inniheldur 60 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

7×30 mg töflur og 7×60 mg töflur í pappaumbúðum

Hver pakki með 28 töflum inniheldur:

14×30 mg töflur og 14×60 mg töflur í pappaumbúðum

Hver pakki með 56 töflum inniheldur:

28×30 mg töflur og 28×60 mg töflur í pappaumbúðum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1000/017 (14 töflur; $7 \times 30 \text{ mg} + 7 \times 60 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/018 (28 töflur; $14 \times 30 \text{ mg} + 14 \times 60 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/019 (56 töflur; $28 \times 30 \text{ mg} + 28 \times 60 \text{ mg}$)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAVESKI

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

Jinarc 60 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 30 mg tafla inniheldur 30 mg af tolvaptani.

Hver 60 mg tafla inniheldur 60 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

7 × 30 mg töflur og 7 × 60 mg töflur

Hver pakki með 28 töflum inniheldur:

14 × 30 mg töflur og 14 × 60 mg töflur

Hver pakki með 56 töflum inniheldur:

28 × 30 mg töflur og 28 × 60 mg töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1000/017 (14 töflur; $7 \times 30 \text{ mg} + 7 \times 60 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/018 (28 töflur; $14 \times 30 \text{ mg} + 14 \times 60 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/019 (56 töflur; $28 \times 30 \text{ mg} + 28 \times 60 \text{ mg}$)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

✱
C

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

Jinarc 90 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 30 mg tafla inniheldur 30 mg af tolvaptani.

Hver 90 mg tafla inniheldur 90 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

7 × 30 mg töflur og 7 × 90 mg töflur

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

14 × 30 mg töflur og 14 × 90 mg töflur

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

28 × 30 mg töflur og 28 × 90 mg töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1000/011 (14 töflur; $7 \times 30 \text{ mg} + 7 \times 90 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/012 (28 töflur; $14 \times 30 \text{ mg} + 14 \times 90 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/013 (56 töflur; $28 \times 30 \text{ mg} + 28 \times 90 \text{ mg}$)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

Jinarc 90 mg töflur

tolvaptan

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

✱
C

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (þynnur í pappaveski)

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

Jinarc 90 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 30 mg tafla inniheldur 30 mg af tolvaptani.

Hver 90 mg tafla inniheldur 90 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

7 × 30 mg töflur og 7 × 90 mg töflur í pappaumbúðum

Hver pakki með 28 töflum inniheldur:

14 × 30 mg töflur og 14 × 90 mg töflur í pappaumbúðum

Hver pakki með 56 töflum inniheldur:

28 × 30 mg töflur og 28 × 90 mg töflur í pappaumbúðum

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1000/020 (14 töflur; $7 \times 30 \text{ mg} + 7 \times 90 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/021 (28 töflur; $14 \times 30 \text{ mg} + 14 \times 90 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/022 (56 töflur; $28 \times 30 \text{ mg} + 28 \times 90 \text{ mg}$)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAVESKI

1. HEITI LYFS

Jinarc 30 mg töflur

Jinarc 90 mg töflur

tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver 30 mg tafla inniheldur 30 mg af tolvaptani.

Hver 90 mg tafla inniheldur 90 mg af tolvaptani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Tafla

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

7 × 30 mg töflur og 7 × 90 mg töflur

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

14 × 30 mg töflur og 14 × 90 mg töflur

Hver pakki með 14 töflum inniheldur:

28 × 30 mg töflur og 28 × 90 mg töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Tyggið ekki.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1000/020 (14 töflur; $7 \times 30 \text{ mg} + 7 \times 90 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/021 (28 töflur; $14 \times 30 \text{ mg} + 14 \times 90 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/022 (56 töflur; $28 \times 30 \text{ mg} + 28 \times 90 \text{ mg}$)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

✱
C

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Jinarc 15 mg töflur

Jinarc 30 mg töflur

Jinarc 45 mg töflur

Jinarc 60 mg töflur

Jinarc 90 mg töflur

Tolvaptan

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Jinarc og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Jinarc
3. Hvernig nota á Jinarc
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Jinarc
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Jinarc og við hverju það er notað

Jinarc inniheldur virka efnið tolvaptan sem hindrar áhrif vasópressíns, sem er hormón sem á þátt í blóðrumyndun í nýrum sjúklinga með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm. Með því að hindra áhrif vasópressíns hægir Jinarc á framgangi blóðrumyndunar í nýrum hjá sjúklingum með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm, dregur úr einkennum sjúkdómsins og eykur þvagframleiðslu.

Jinarc er lyf sem notað er til að meðhöndla sjúkdóm sem kallast „arfgengur blöðrunýrnasjúkdómur með ríkjandi erfðamáta“ (autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)). Þessi sjúkdómur veldur því að vökvafylltar blöðrur myndast í nýrunum, þrýsta á nærliggjandi vefi og draga úr nýrnastarfsemi og geta jafnvel valdið nýrnabilun. Jinarc er notað til að meðhöndla arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm hjá fullorðnum með langvinnan nýrnasjúkdóm (CKD) á 1.-4. stigi með vísbendingum um hraðan framgang sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Jinarc

Ekki má nota Jinarc

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir tolvaptani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6), eða ofnæmi fyrir bensasepíni eða bensasepín afleiðum (t.d. benasepríli, conivaptani, fenoldópam mesýlati eða mirtasapíni).
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með aukið magn lifrarensíma í blóðinu sem ekki leyfir meðferð með tolvaptani.
- Ef nýru þín virka ekki (engin þvagmyndun).

- Ef þú ert með sjúkdóm sem tengist mjög litlu blóðrúmmáli (t.d. alvarlegur vökvaskortur eða blæðingar).
- Ef þú ert með sjúkdóm sem eykur natríum í blóðinu.
- Ef þú áttar þig ekki á þegar þú ert þyrst/ur.
- Ef þú ert þunguð.
- Ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Jinarc er notað:

- Ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- Ef þú getur ekki drukkið nægilega mikið vatn (sjá „nægileg vatnsdrykkja“ hér að neðan) eða ef þú þarft að takmarka vökvaneyslu þína.
- Ef þú átt í erfiðleikum með þvaglát eða ert með stækkaðan blöðruhálskirtil.
- Ef þú ert með of hátt eða of lágt natríum í blóði.
- Ef þú hefur áður fengið ofnæmisviðbrögð við bensasepíni, tolvaptani eða öðrum bensasepín afleiðum (t.d. benasepríli, conivaptani, fenoldópam mesýlati eða mirtasapíni), eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með sykursýki.
- Ef þér hefur verið sagt að þú sért með mikið magn efnis sem kallast þvagsýra í blóðinu (sem kann að hafa valdið þvagsýrugigtarköstum).
- Ef þú ert með langt genginn nýrnasjúkdóm.

Lyfið getur valdið því að lifrin starfi ekki á réttan hátt. Þú skalt því láta læknum vita strax ef þú ert með einkenni sem gætu bent til hugsanlegra vandamála í lifur eins og:

- ógleði
- uppköst
- hita
- þreytu
- lystarleysi
- kviðverk
- dökkt þvag
- gulu (gulur litur á húð eða augum)
- kláða í húðinni
- flensulík einkenni (lið- og vöðvaverki ásamt hita).

Meðan á meðferð með lyfinu stendur mun lækinn láta taka blóðprufur mánaðarlega til að athuga hvort breytingar verði á lifrarstarfsemi.

Nægileg vatnsdrykkja

Lyfið veldur vatnstapi vegna þess að það eykur þvagmyndun. Þetta vatnstap kann að leiða til aukaverkana á borð við munnpurrk og þorsta og jafnvel til alvarlegra aukaverkana svo sem nýrnavandamála (sjá kafla 4). Því er mikilvægt að þú hafir aðgang að vatni og getir drukkið nægilegt magn af vatni þegar þig þyrstir. Fyrir svefn verður þú að drekka 1 eða 2 glös af vatni, jafnvel þótt þú finnst ekki fyrir þorsta. Þú verður einnig að drekka vatn eftir að þú hefur þvaglát á nóttunni. Sérstakrar aðgæslu er þörf ef þú ert með sjúkdóm sem dregur úr nauðsynlegri vökvaneyslu eða ef þú ert í aukinni hættu á vatnstapi, t.d. ef um er að ræða uppköst eða niðurgang. Vegna aukinnar þvagframleiðslu er einnig mikilvægt að þú hafir alltaf aðgang að salerni.

Börn og unglingar

Gefið ekki lyfið börnum og unglingum (yngri en 18 ára) þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Jinarc

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Eftirfarandi lyf geta aukið áhrif Jinarc:

- amprenavír, atazanavír, darúnavír/ritonavír og fosamprenavír (notuð til að meðhöndla HIV/alnæmi),
- aprepitant (notað til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst við krabbameinslyfjameðferð),
- crizotinib og imatinib (notuð til að meðhöndla krabbamein),
- ketókónasól flúkónasól eða itrakónasól (notuð til að meðhöndla sveppasýkingar),
- makrólíðasýklalyf eins og eritrómýcín eða klaritrómýcín
- verapamíl (notað til að meðhöndla hjartasjúkdóma og háan blóðþrýsting),
- síprófloxasín (sýklalyf),
- diltíazem (til að meðhöndla háan blóðþrýsting og brjóstverk).

Eftirfarandi lyf geta dregið úr áhrifum Jinarc:

- fenýtóín eða karbamasepín (notuð til að meðhöndla flogaveiki),
- rífampisín, rífabútín eða rífapentín (notuð til að meðhöndla berkla)
- jóhannesarjurt (hefðbundið náttúruylf til að draga úr vægu þunglyndi og vægum kvíða).

Jinarc getur aukið áhrif eftirfarandi lyfja:

- dígoxín (notað til að meðhöndla hjartsláttaróreglu og hjartabilun),
- dabígastran (notað til blóðþynningar),
- súlfasalazín (notað til að meðhöndla bólgu í þörmum eða iktsýki),
- metformín (notað til að meðhöndla sykursýki). Jinarc kann að auka áhrif þessara lyfja.

Jinarc getur dregið úr áhrifum eftirfarandi lyfja:

- vasópressín hliðstæður á borð við desmópressín (notað til að auka blóðstorkupætti eða til að stjórna þvagmyndun eða næturvætu).

Eftirfarandi lyf geta orðið fyrir áhrifum af notkun Jinarc:

- þvagræsilyf (notuð til að auka þvagframleiðslu). Ef þau eru tekin samhliða Jinarc kunna þau að auka hættuna á aukaverkunum af völdum vatnstaps eða að valda nýrnakvillum.
- þvagræsilyf eða önnur lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi. Ef þau eru tekin samhliða Jinarc kunna þau að auka hættuna á lágum blóðþrýstingi þegar staðið er upp úr sitjandi eða liggjandi stöðu.
- lyf sem auka saltmagn í blóði eða innihalda mikið salt (t.d. töflur sem leysast upp í vatni og lyf við meltingartruflunum). Þau kunna að auka áhrif Jinarc. Sú hætta er fyrir hendi að þetta valdi of miklu magni natríums í blóðinu.

Samt sem áður kann að vera í lagi fyrir þig að taka þessi lyf og Jinarc saman. Læknirinn verður fær um að ákveða hvað hentar þér.

Notkun Jinarc með mat eða drykk

Ekki drekka greipaldinsafa þegar þú tekur lyfið.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki nota þetta lyf ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Sumir geta fundið fyrir sundli, slappleika eða þreytu eftir að hafa fengið Jinarc. Ef það kemur fyrir þig skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar.

Jinarc inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Jinarc

Einungis læknar með reynslu í meðferð á arfgengum blöðrunýrnasjúkdómi mega ávísa Jinarc. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur

Daglegu magni af Jinarc er skipt upp í tvo skammta, þar sem annar er stærri en hinn. Stærri skammtinn skaltu taka að morgni þegar þú vaknar, a.m.k. 30 mínútum fyrir morgunverð. Minni skammturinn er tekinn 8 klst. síðar.

Skammtasamsetningarnar eru:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Meðferðin mun að jafnaði byrja með 45 mg skammti að morgni og 15 mg 8 klst. síðar. Læknirinn getur síðan aukið skammtinn smám saman að hámarkssamsetningunni 90 mg þegar þú vaknar og 30 mg eftir 8 klst. Til að finna út heppilegasta skammtinn mun læknirinn fylgjast reglulega með hversu vel þú þolir ávísaðan skammt. Þú skalt alltaf taka stærstu þolanlegu skammtasamsetninguna sem læknirinn hefur ávísað.

Ef þú tekur önnur lyf sem geta aukið áhrif Jinarc gætirðu fengið minni skammta. Í því tilviki getur verið að læknirinn ávísi þér Jinarc töflum með 30 mg eða 15 mg af tolvaptani sem þarf að taka einu sinni á dag að morgni.

Lyfjagjöf

Gleypið töflurnar án þess að tryggja þær, með glasi af vatni.

Morgunskammtinn á að taka a.m.k. 30 mínútum fyrir morgunverð. Seinni dagskammtinn má taka með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur af Jinarc en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið fleiri töflur en sem nemur ávísuðum skammti **skaltu drekka mikið af vatni og hafa samband við læknum eða næsta sjúkrahús án tafar**. Mundu að taka umbúðir lyfsins með þér þannig að það sé ljóst hvaða lyf þú hefur tekið. Ef þú tekur stærri skammtinn mjög seint á daginn gætir þú þurft að fara oftár á salernið á nóttunni.

Ef gleymist að taka Jinarc

Ef þú gleymir að taka lyfið skaltu taka skammtinn um leið og þú manst eftir því samdægurs. Ef þú tekur ekki töflurnar á einum degi, skaltu taka venjulegan skammt næsta dag. **EKKI** á að tvöfalda skammt til að bæta upp einstaka skammta sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Jinarc

Ef þú hættir að taka lyfið gætu nýrnablöðurnar vaxið eins hratt og þær gerðu áður en þú byrjaðir á meðferð með Jinarc. Því skaltu aðeins hætta að taka lyfið ef fram koma aukaverkanir sem krefjast tafarlausrar læknishjálp (sjá kafla 4) eða ef læknirinn mælir fyrir um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir:

Ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum gætirðu þurft á bráðri læknishjálp að halda. Hættu að taka Jinarc og hafðu tafarlaust samband við lækni eða farðu á næsta sjúkrahús:

- Ef þú átt í erfiðleikum með þvaglát.
- Ef þú finnur fyrir þrota í andliti, vörum eða tungu, kláða, almennum útbrotum eða alvarlegum önghljóðum eða mæði (einkenni um ofnæmisviðbrögð).

Jinarc getur valdið því að lifrin starfi ekki á réttan hátt

Hafðu samband við lækinn ef fram koma einkenni eins og ógleði, uppköst, hiti, þreyta, lystarleysi, verkir í kviðarholi, dökkt þvag, gula (gulur litur á húð eða augum), kláði í húð eða lið- og vöðvaverkir með hita.

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þorsti (sem kallar á óhóflega vatnsdrykkju)
- höfuðverkur
- sundl
- niðurgangur
- munnþurrkur
- aukin þvaglátaþörf, þvaglát á nóttunni eða tíðari þvaglát
- þreyta.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- vökvaskortur
- mikið magn af natríum, þvagsýru og blóðsykri
- minnkuð matarlyst
- breytt bragðskyn
- þvagsýrugigt
- svefnörðugleikar
- yfirlið
- óþægilegur hjartsláttur
- mæði
- magaverkir
- seddutilfinning, uppþemba eða óþægindi í maga
- hægðatregða
- brjóstsviði
- óeðlileg lifrarástand
- þurr húð
- útbrot
- kláði
- ofsakláði
- liðverkir
- vöðvakrampar
- vöðvaverkir
- almennt þróttleysi
- aukið magn lifrarsíma í blóði
- þyngdartap
- þyngdaraukning

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- aukning á gallrauða (efni sem getur valdið gulnun húðar eða augna) í blóði.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- ofnæmisviðbrögð (sjá hér að framan)

- altæk útbrot
- bráð lifrabílaun
- aukið magn kreatínkínasa (ensím sem mælir starfsemi vöðva og hjarta) í blóði.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Jinarc

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, pappaveskinu og þýnnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Jinarc inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tolvaptan.
Hver Jinarc 15 mg tafla inniheldur 15 mg af tolvaptani.
Hver Jinarc 30 mg tafla inniheldur 30 mg af tolvaptani.
Hver Jinarc 45 mg tafla inniheldur 45 mg af tolvaptani.
Hver Jinarc 60 mg tafla inniheldur 60 mg af tolvaptani.
Hver Jinarc 90 mg tafla inniheldur 90 mg af tolvaptani.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2), maíssterkja, örkristallaður sellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumsterat, indígókarmín állakk.

Lýsing á útliti Jinarc og pakkningastærðir

Mismunandi styrkleiki Jinarc-taflanna hefur mismunandi lögun og ígreypingu:

15 mg tafla: blá, þríhyrningslaga, ígreipt með „OTSUKA” og „15” á annarri hliðinni.

30 mg tafla: blá, hringlaga, ígreipt með „OTSUKA” og „30” á annarri hliðinni.

45 mg tafla: blá, ferningslaga, ígreipt með „OTSUKA” og „45” á annarri hliðinni.

60 mg tafla: blá, þríhyrningslaga, ígreipt með „OTSUKA” og „60” á annarri hliðinni.

90 mg tafla: blá, fimmhyrningslaga, ígreipt með „OTSUKA” og „90” á annarri hliðinni.

Lyfið er fáanlegt í eftirtöldum pakkningastærðum:

Jinarc 15 mg töflur: Pakkingar með 7 töflum eða 28 töflum.

Jinarc 30 mg töflur: Pakkingar með 7 töflum eða 28 töflum.

Jinarc 45 mg töflur + Jinarc 15 mg töflur: Pakkingar (þýnnur með eða án pappaveskis) með 14 töflum (7 töflur af meiri styrkleika + 7 töflur af minni styrkleika),

28 töflum (14 töflur af meiri styrkleika + 14 töflur af minni styrkleika) eða
56 töflum (28 töflur af meiri styrkleika + 28 töflur af minni styrkleika).

Jinarc 60 mg töflur + Jinarc 30 mg töflur: Pakkingar (þynnur með eða án pappaveskis) með
14 töflum (7 töflur af meiri styrkleika + 7 töflur af minni styrkleika),
28 töflum (14 töflur af meiri styrkleika + 14 töflur af minni styrkleika) eða
56 töflum (28 töflur af meiri styrkleika + 28 töflur af minni styrkleika).

Jinarc 90 mg töflur + Jinarc 30 mg töflur: Pakkingar (þynnur með eða án pappaveskis) með
14 töflum (7 töflur af meiri styrkleika + 7 töflur af minni styrkleika),
28 töflum (14 töflur af meiri styrkleika + 14 töflur af minni styrkleika) eða
56 töflum (28 töflur af meiri styrkleika + 28 töflur af minni styrkleika).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Malta

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

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tolvaptan (ábent fyrir fullorðna sjúklinga með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm með ríkjandi erfðamáta (autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD))) eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um áhættu á aukningu kreatínínása (CPK) úr fræðiritum og sjálfsprottnum tilkynningum þar sem stundum var um að ræða nán tímatengsl og bata einkenna þegar notkun lyfsins var hætt, telur PRAC að orsakasamhengi á milli tolvaptan (ábent fyrir fullorðna sjúklinga með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm með ríkjandi erfðamáta) og aukningar kreatínínása sé að minnsta kosti réttmætur möguleiki. PRAC ályktaði að breyta ætti upplýsingum varðandi lyf sem innihalda tolvaptan (ábent fyrir fullorðna sjúklinga með ADPKD) í samræmi við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tolvaptan (ábent fyrir fullorðna sjúklinga með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm með ríkjandi erfðamáta) telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda tolvaptan (ábent fyrir fullorðna sjúklinga með arfgengan blöðrunýrnasjúkdóm með ríkjandi erfðamáta) sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.