

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jinarc 15 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 15 mg Tablette enthält ca. 35 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blau, dreieckig (lange Achse: 6,58 mm, kurze Achse: 6,20 mm), flach-konvex, mit Prägung „OTSUKA“ und „15“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Jinarc wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tolvaptan muss unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von ADPKD und vollständiger Kenntnis der Risiken der Tolvaptan-Therapie, einschließlich der Hepatotoxizität und Überwachungsanforderungen, eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

Jinarc wird mit einer auf zwei tägliche Gaben aufgeteilten Dosierung von entweder 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg oder 90 mg + 30 mg angewendet. Die Morgendosis muss mindestens 30 Minuten vor der Morgenmahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen. Gemäß dieser aufgeteilten Dosierung beträgt die Tagesgesamtdosis entweder 60, 90 oder 120 mg.

#### *Dosistitration*

Die Eingangsdosis beträgt 60 mg Tolvaptan pro Tag, aufgeteilt in Dosen von 45 mg + 15 mg (45 mg werden nach dem Aufwachen vor dem Frühstück und 15 mg acht Stunden später eingenommen). Die Eingangsdosis wird auftitriert auf eine geteilte Dosierung von 90 mg Tolvaptan (60 mg + 30 mg) pro

Tag und anschließend auf eine geteilte Zieldosierung von 120 mg Tolvaptan (90 mg + 30 mg) pro Tag, sofern verträglich. Zwischen den Titrationen müssen mindestens wöchentliche Intervalle liegen. Die Dosistitration muss vorsichtig durchgeführt werden, um eine schlechte Verträglichkeit der hohen Dosen durch zu schnelle Aufdosierung zu verhindern. Je nach Verträglichkeit können die Patienten auf niedrigere Dosen abdosiert werden. Die Patienten müssen auf Dauer die höchste verträgliche Tolvaptan-Dosis erhalten.

Das Ziel dieser Dosistitration besteht darin, die Aktivität von Vasopressin am V<sub>2</sub>-Rezeptor in der Niere so vollständig und konstant wie möglich zu hemmen und gleichzeitig einen akzeptablen Flüssigkeitshaushalt aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.4). Messungen der Urin-Osmolalität werden empfohlen, um die Angemessenheit der Vasopressin-Hemmung zu überwachen. Eine regelmäßige Überwachung der Plasma-Osmolalität oder des Serum-Natriums (zur Berechnung der Plasma-Osmolarität) und/oder des Körpergewichts sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer sekundären Dehydrierung durch die aquaretischen Wirkungen von Tolvaptan bei unzureichender Wasseraufnahme des Patienten zu überwachen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jinarc wurde bisher bei CKD-Stadium 5 nicht hinreichend untersucht und die Tolvaptan-Behandlung sollte deshalb ausgesetzt werden, wenn die Niereninsuffizienz fortschreitet und CKD-Stadium 5 erreicht.

Die Morgendosis Jinarc muss mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen.

Die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Fähigkeit zu Trinken oder der Zugang zu Wasser eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 4.4). Tolvaptan darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen angewiesen werden, Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten in ausreichenden Mengen zu trinken (siehe Abschnitt 4.4).

*Dosisanpassung bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer nehmen (siehe Abschnitt 4.5), müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte Dosis (einmal täglich)
90+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
60+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
45+15 mg	15 mg

*Dosisanpassung bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer nehmen, müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte aufgeteilte Dosis
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

Weitere Reduzierungen sind zu erwägen, wenn die Patienten die reduzierten Tolvaptan-Dosen nicht vertragen.

### *Ältere Patienten*

Zunehmendes Alter hat keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan. Jedoch ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei ADPKD-Patienten im Alter über 50 Jahren bisher noch nicht erwiesen.

### *Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <10 ml/min oder an Dialysepatienten durchgeführt. Das Risiko für Leberschäden bei Patienten mit stark verringerter Nierenfunktion (d. h. eGFR < 20) kann erhöht sein; diese Patienten sollten sorgfältig auf Hepatotoxizität überwacht werden. Es sind weniger Daten für Patienten im CKD-Stadium 3 als für Patienten in Stadium 1 oder 2 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

### *Patienten mit Leberfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung müssen Nutzen und Risiken der Behandlung mit Jinarc sorgsam abgewogen werden. Die Behandlung der Patienten muss vorsichtig erfolgen und die Leberenzymwerte müssen regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Jinarc darf bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten und/oder Anzeichen oder Symptomen von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen, nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Für Patienten mit leicht oder mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Tolvaptan wird für die pädiatrische Altersgruppe nicht empfohlen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erhöhte Leberenzyme und/oder Anzeichen oder Symptome von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen (siehe Abschnitt 4.4).
- Volumendepletion
- Hypernatriämie
- Patienten, die keinen Durst empfinden oder nicht auf Durstgefühl reagieren können
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Idiosynkratische Hepatotoxizität

Bei Einnahme von Tolvaptan sind idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie in seltenen Fällen ein gleichzeitiger Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts aufgetreten.

Bei einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an ADPKD-Patienten wurde eine Erhöhung (>3 x Obergrenze des Normalwerts [Upper Limit of Normal, ULN]) des ALT-Werts bei 4,4 % (42/958) der mit Tolvaptan behandelten Patienten und bei 1,0 % (5/484) der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet; eine Erhöhung (>3 x ULN) des AST-Werts wurde bei 3,1 % (30/958) der Tolvaptan-Patienten und 0,8 % (4/484) der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt. Zwei

(2/957, 0,2 %) dieser mit Tolvaptan behandelten Patienten sowie ein dritter Patient aus einer offenen Erweiterungsstudie wiesen erhöhte Leberenzymwerte ( $>3 \times \text{ULN}$ ) mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts ( $>2 \times \text{ULN}$ ) auf. Der Zeitraum des Einsetzens der hepatozellulären Schädigung (durch Anstieg des ALT-Werts auf  $>3 \times \text{ULN}$ ) lag zwischen drei und 14 Monaten nach Einleitung der Behandlung. Diese Anstiege waren reversibel und der ALT-Wert ging innerhalb von einem bis vier Monaten auf  $<3 \times \text{ULN}$  zurück. Zwar waren diese gleichzeitigen Anstiege bei sofortigem Absetzen von Tolvaptan reversibel, doch haben sie das Potenzial für signifikante Leberschäden. Ähnliche Veränderungen in Verbindung mit anderen Arzneimitteln stehen im Zusammenhang mit dem Potenzial, irreversible und potenziell lebensbedrohliche Leberschädigungen zu verursachen.

**Die verschreibenden Ärzte müssen die nachstehenden Sicherheitsvorschriften vollständig einhalten.**

Zur Minderung des Risikos signifikanter und/oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung der hepatischen Transaminase- und Bilirubinwerte vor der Anwendung von Jinarc, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich. Die gleichzeitige Überwachung auf Symptome, die auf Leberschädigungen hinweisen können (wie Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Beschwerden im rechten Oberbauch, Erbrechen, Fieber, Ausschlag, Pruritus, dunkler Urin oder Ikterus), wird empfohlen.

Sollte ein Patient vor der Behandlungseinleitung anomale ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Werte aufweisen, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen erfüllen (siehe unten), ist die Anwendung von Tolvaptan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anomalen Ausgangswerten unter den Grenzen für ein dauerhaftes Absetzen kann die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung die potenziellen Gefahren überwiegt. Leberfunktionstests müssen in diesem Fall mit größerer Häufigkeit erfolgen. Es empfiehlt sich, den Rat eines Hepatologen einzuholen.

Während der ersten 18 Behandlungsmonate kann Jinarc nur an Patienten angewendet werden, deren Leberfunktion nach ärztlichem Befund eine Fortsetzung der Therapie erlaubt.

Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die auf eine Leberschädigung hinweisen, oder Feststellung anomal erhöhter ALT- oder AST-Werte während der Behandlung muss die Anwendung von Jinarc unterbrochen werden und es müssen so bald wie möglich Wiederholungstests, einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase (AP), durchgeführt werden (idealerweise innerhalb von 48-72 Stunden). Die Tests sind mit größerer Häufigkeit fortzuführen, bis die Symptome/Anzeichen/anomalen Laborwerte sich stabilisieren bzw. abklingen. Dann kann die Jinarc-Behandlung wieder aufgenommen werden.

Falls die ALT- und AST-Konzentrationen unter dem Dreifachen der Obergrenze des Normalwerts (ULN) bleiben, kann die Jinarc-Therapie vorsichtig mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, wobei häufige Überwachungen durchzuführen sind, da die Transaminasewerte sich bei manchen Patienten im weiteren Therapieverlauf zu stabilisieren scheinen.

Die derzeitige klinische Praxis legt nahe, dass die Jinarc-Therapie unterbrochen werden muss, wenn sich anhaltend erhöhte oder steigende Transaminasewerte bestätigen. Die dauerhafte Absetzung ist bei anhaltenden signifikanten Erhöhungen und/oder klinischen Symptomen einer Leberschädigung erforderlich.

Empfohlene Richtlinien für die dauerhafte Absetzung:

- ALT oder AST  $>8 \times \text{ULN}$
- ALT oder AST  $>5 \times \text{ULN}$  für mehr als zwei Wochen
- ALT oder AST  $>3 \times \text{ULN}$  und (Gesamtbilirubin  $>2 \times \text{ULN}$  oder INR [International Normalized Ratio]  $>1,5$ )
- ALT oder AST  $>3 \times \text{ULN}$  mit anhaltenden Symptomen einer Leberschädigung, siehe oben.

### Zugang zu Wasser

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, z. B. Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen die Patienten Zugang zu Wasser (oder wasserhaltigen Flüssigkeiten) haben und in der Lage sein, ausreichende Mengen dieser Flüssigkeiten zu trinken (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen angewiesen werden, beim ersten Anzeichen für Durst Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten zu trinken, um übermäßigen Durst oder Dehydratation zu vermeiden.

Zusätzlich müssen die Patienten unabhängig vom Durstgefühl vor dem Zubettgehen ein bis zwei Gläser Flüssigkeit zu sich nehmen und bei jeder Nykturie-Episode in der Nacht erneut Flüssigkeit trinken.

### Dehydratation

Während der Einnahme von Tolvaptan muss der Volumenstatus der Patienten überwacht werden, weil die Behandlung mit Tolvaptan zu schwerer Dehydratation führen kann, welche einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörungen darstellt. Wenn Dehydratation festgestellt wird, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Aussetzen der Behandlung oder Reduzierung der Tolvaptan-Dosis und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Erkrankungen geboten, die eine angemessene Flüssigkeitszufuhr verhindern oder die ein erhöhtes Risiko von Flüssigkeitsverlust haben, z. B. bei Erbrechen oder Durchfall.

### *Harnabflussobstruktion*

Der Harnabgang muss sichergestellt sein. Patienten mit partieller Harnabflussbehinderung, beispielsweise Patienten mit Prostatahypertrophie oder Miktionstörungen, weisen ein erhöhtes Risiko für akute Harnretention auf.

### Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus muss bei allen Patienten überwacht werden. Die Gabe von Tolvaptan führt zu starker Wasserdiurese (Aquarese) und kann Dehydratation sowie einen erhöhten Serumnatriumspiegel verursachen (siehe Abschnitt 4.8) und ist bei Patienten mit Hypernatriämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor und nach dem Behandlungsbeginn mit Tolvaptan müssen daher Serumkreatinin, Elektrolyte und Symptome einer Störung des Elektrolythaushalts (z. B. Schwindelgefühl, Ohnmacht, Palpitationen, Verwirrtheit, Schwäche, Gangunsicherheit, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Koma) untersucht werden, um Anzeichen einer Dehydratation zu überwachen.

Während einer Langzeitbehandlung sind die Elektrolytwerte mindestens alle drei Monate zu überwachen.

### Anomaler Serumnatriumspiegel

Vor der Behandlung bestehende Anomalien der Natriumwerte (Hyponatriämie oder Hypernatriämie) müssen vor der Einleitung der Tolvaptan-Therapie korrigiert werden.

### Anaphylaxie

Nach der Markteinführung wurden nach der Verabreichung von Tolvaptan sehr seltene Fälle von Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischem Schock und generalisiertem Ausschlag) berichtet. Diese Art von Reaktion trat nach der ersten Anwendung von Tolvaptan auf. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Tolvaptan sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Da Überempfindlichkeit eine Gegenanzeige ist (siehe Abschnitt 4.3), darf die Behandlung nach einer anaphylaktischen Reaktion oder anderen schweren allergischen Reaktionen nicht wieder aufgenommen werden.

### Lactose

Jinarc enthält Lactose als einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### Diabetes mellitus

Bei Diabetikern mit erhöhter Blutzuckerkonzentration (z. B. über 300 mg/dl) kann Pseudohyponatriämie auftreten. Diese Erkrankung ist vor und während der Behandlung mit Tolvaptan auszuschließen.

Tolvaptan kann Hyperglykämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Diabetikern, die mit Tolvaptan behandelt werden, eine vorsichtige Behandlung erforderlich. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes Typ II zu.

### Erhöhte Harnsäurewerte

Die Verringerung der Harnsäure-Clearance durch die Nieren ist eine bekannte Wirkung von Tolvaptan. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit ADPKD wurden bei Tolvaptan-Patienten mehr Fälle (6,2 %) von klinisch signifikant erhöhten Harnsäurewerten (über 10 mg/dl) berichtet als bei den mit Placebo behandelten Patienten (1,7 %). Gicht wurde als Nebenwirkung häufiger bei mit Tolvaptan behandelten Patienten (28/961, 2,9 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (7/483, 1,4 %), berichtet. Ferner wurde in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie die vermehrte Anwendung von Allopurinol und anderen Arzneimitteln gegen Gicht festgestellt. Die Wirkungen auf die Serumharnsäure sind den reversiblen hämodynamischen Veränderungen der Niere zuzuschreiben, die als Reaktion auf die Wirkung von Tolvaptan auf die Urin-Osmolalität auftreten, und können klinisch relevant sein. Jedoch waren die Fälle von erhöhten Harnsäurewerten und/oder Gicht nicht schwerwiegend und führten nicht zum Absetzen der Therapie in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie. Die Harnsäurekonzentration ist zu bestimmen, bevor die Jinarc-Therapie begonnen wird, und wenn dies auf der Grundlage von Symptomen während der Behandlung indiziert ist.

### Wirkung von Tolvaptan auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Eine reversible Reduzierung der GFR wurde in Studien mit ADPKD bei Einleitung der Tolvaptan-Behandlung beobachtet.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan

#### *CYP3A-Hemmer*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mittelstarke (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Darunavir/Ritonavir, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil) oder starke (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) CYP3A-Hemmer sind, erhöht die Tolvaptan-Konzentration. Die gleichzeitige Gabe von Tolvaptan und Ketoconazol bewirkte einen 440%igen Anstieg der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (AUC) und einen 248%igen Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Tolvaptan.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tolvaptan und Grapefruitsaft, einem mittelstarken bis starken CYP3A-Hemmer, verdoppelte sich die Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) von Tolvaptan.

Während der Einnahme mittelstarker bis starker CYP3A-Hemmer wird empfohlen, die Tolvaptan-Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die mit mittelstarken oder starken CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, ist äußerste Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Inhibitoren häufiger als einmal pro Tag eingenommen werden.

#### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die potente CYP3A-Induktoren sind (z. B. Rifampicin), verringert die Tolvaptan-Konzentration und -Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe von Tolvaptan und Rifampicin gehen  $C_{max}$  und AUC für Tolvaptan um ca. 85 % zurück. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskraut) zu vermeiden.

### *Gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen*

Aus kontrollierten Studien mit gleichzeitiger Anwendung von Tolvaptan und hypertoner Kochsalzlösung, oralen Natriumformulierungen und Arzneimitteln, welche die Natriumkonzentration im Serum erhöhen, liegen keine Erkenntnisse vor. Arzneimittel mit einem hohen Natriumgehalt, z. B. analgetische Brausepräparate und bestimmte natriumhaltige Mittel gegen Dyspepsie, können ebenfalls die Natriumkonzentration im Serum erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, kann das Risiko für Hybernatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4) und wird daher nicht empfohlen.

### *Diuretika*

Es wurden keine umfangreichen Studien mit Tolvaptan in Kombination mit Diuretika bei ADPKD durchgeführt. Obwohl die gleichzeitige Anwendung von Tolvaptan mit Schleifen- und Thiaziddiuretika keine synergistische oder additive Wirkung zu haben scheint, kann jede Arzneimittelklasse potentiell zu schwerer Dehydratation führen, was einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt. Bei Hinweisen auf Dehydratation oder Nierenfunktionsstörung sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, z. B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und/oder der Diuretika und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Andere mögliche Ursachen der Nierenfunktionsstörung oder Dehydratation müssen beurteilt und behandelt werden.

### Wirkung von Tolvaptan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

#### *CYP3A-Substrate*

Bei gesunden Probanden hatte Tolvaptan, ein CYP3A-Substrat, keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen einiger anderer CYP3A-Substrate (z. B. Warfarin oder Amiodaron). Tolvaptan erhöhte den Plasmaspiegel von Lovastatin um das 1,3- bis 1,5-fache. Obwohl dieser Anstieg keine klinische Relevanz hat, weist er darauf hin, dass Tolvaptan die Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten potentiell erhöhen kann.

#### *Transporter-Substrate*

*In-Vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Tolvaptan ein Substrat und kompetitiver Hemmer von P-Glykoprotein ist (P-gp). *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Tolvaptan oder dessen oxobutyrat-Metaboliten das Potenzial haben, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP und OCT1-Transporter zu hemmen.

Die Steady-State-Konzentrationen von Digoxin waren bei gleichzeitiger Verabreichung mit mehreren Tolvaptan-Dosen von 60 mg täglich erhöht (1,3-facher Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration [ $C_{max}$ ] und 1,2-facher Anstieg der Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve im Verlauf des Dosierintervalls [ $AUC_{\tau}$ ]). Bei Patienten, die Digoxin oder andere P-gp-Substrate mit enger therapeutischer Wirkung (z. B. Dabigatran) erhalten, ist deshalb bei Behandlung mit Tolvaptan Vorsicht geboten, und sie sollten auf übermäßige Wirkungen untersucht werden.

Statine, die häufig in der Tolvaptan-Phase-3-Pivot-Studie verwendet wurden (z. B. Rosuvastatin und Pitavastatin) sind OATP1B1- oder OATP1B3-Substrate; während der Phase-3-Pivot-Studie für Tolvaptan wurde jedoch bei ADPKD kein Unterschied im UE-Profil beobachtet.

Wenn OATP1B1- und OATP1B3-Substrate (z. B. Statine wie Rosuvastatin und Pitavastatin), OAT3-Substrate (z. B. Methotrexat, Ciprofloxacin), BCRP-Substrate (z. B. Sulfasalazin) oder OCT1-Substrate (z. B. Metformin) gleichzeitig mit Tolvaptan angewendet werden, muss dabei vorsichtig vorgegangen werden und die Patienten müssen auf übermäßige Wirkungen dieser Arzneimittel untersucht werden.

#### *Diuretika oder nicht diuretische Antihypertensiva*

In den Studien mit ADPKD wurden keine Routinemessungen des Blutdrucks im Stehen durchgeführt. Daher kann das Risiko von Orthostasesyndrom/lageabhängiger Hypotonie aufgrund einer pharmakodynamischen Wechselwirkung mit Tolvaptan nicht ausgeschlossen werden.

#### *Gleichzeitige Verabreichung mit Vasopressin-Analoga*

Zusätzlich zu seiner aquaretischen Wirkung auf die Nieren kann Tolvaptan vaskuläre Vasopressin-V2-Rezeptoren unterdrücken, die an der Freisetzung von Gerinnungsfaktoren (z. B. Von-Willebrand-Faktor) aus den Endothelzellen beteiligt sind. Deshalb kann bei Patienten, die solche Analoga zur Prävention oder Kontrolle von Blutungen erhalten, durch gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan die Wirkung von Vasopressin-Analoga wie Desmopressin abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Gabe von Jinarc und Vasopressin-Analoga wird nicht empfohlen.

#### *Tabak- und Alkoholkonsum*

Die Daten zu Tabak- oder Alkoholkonsum in ADPKD-Studien sind zu beschränkt, um mögliche Wechselwirkungen von Tabak oder Alkohol auf die Wirksamkeit und Sicherheit der ADPKD-Behandlung mit Tolvaptan zu bestimmen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Tolvaptan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Jinarc zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Jinarc darf in der Schwangerschaft nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolvaptan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Tolvaptan in die Muttermilch übergeht.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Jinarc ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Jinarc hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen eines Fahrzeugs oder bei der Bedienung von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel, Asthenie oder Ermüdung auftreten können.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die pharmakodynamisch vorhersagbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie. Sie treten jeweils bei ca. 55 %, 38 %, 29 % und 23% der Patienten auf. Darüber hinaus sind bei Einnahme von Tolvaptan idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie seltene Fälle von gleichzeitigem Anstieg der Gesamtbilirubin-Werte aufgetreten.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan bei der Indikation ADPKD beruht auf einer klinischen Studiendatenbank mit 1444 behandelten Patienten (961 mit Tolvaptan behandelte, 483 mit Placebo behandelte Patienten) und entspricht der Pharmakologie des Wirkstoffs. Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tolvaptan, die in klinischen ADPKD-Studien ermittelt wurden, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen entsprechen sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Polydipsie Häufig: Dehydratation, Hyponatriämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Herzerkrankungen	Häufig: Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Diarrhoe, Mundtrockenheit Häufig: Aufgetriebener Bauch, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Anomale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Ausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig: Nykturie, Pollakisurie, Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Ermüdung, Durst Häufig: Asthenie
Untersuchungen	Häufig: Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Gewichtsverlust Selten: Erhöhtes Bilirubin

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zur Minderung des Risikos signifikanter oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung von hepatischen Transaminase-Werten vor der Anwendung von Jincarc, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen stehen mit Wasserverlust in Verbindung. Deshalb ist es äußerst wichtig, dass die Patienten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sind, Flüssigkeiten in ausreichender Menge zu trinken. Der Volumenstatus der Tolvaptan einnehmenden Patienten muss überwacht werden, um Dehydratation vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4).

### Nach dem Inverkehrbringen

Folgende Nebenwirkungen wurden nach dem Inverkehrbringen während der Überwachung von Tolvaptan mit Zulassung für andere Indikationen gemeldet.

Systemorganklasse	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock, generalisierter Ausschlag

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Orale Einzeldosen bis zu 480 mg (vierfache empfohlene Tageshöchstdosis) und mehrfache Dosen bis zu 300 mg einmal täglich für 5 Tage wurden in Studien an gesunden Probanden gut vertragen. Es gibt kein spezielles Gegenmittel für eine Vergiftung mit Tolvaptan. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzeichen und Symptome einer akuten Überdosis denen einer übermäßigen pharmakologischen Wirkung entsprechen: Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, Polyurie, Durst und Dehydratation/Hypovolämie.

Bei Ratten und Hunden wurde nach Verabreichung von oralen Einzeldosen von 2.000 mg/kg (maximal mögliche Dosis) keine Mortalität beobachtet. Eine orale Einzeldosis von 2.000 mg/kg war bei Mäusen tödlich und die Toxizitätssymptome der betroffenen Mäuse umfassten verminderte lokomotorische Aktivität, torkelnden Gang, Tremor und Hypothermie.

Bei Patienten, die vermutlich eine Tolvaptan-Überdosis genommen haben, wird eine Untersuchung der Vitalzeichen, Elektrolytkonzentrationen, des Flüssigkeitsstatus und ein EKG empfohlen. Bis zum Abklingen der Wasserdiurese (Aquarese) müssen Wasser und/oder Elektrolyte ausreichend zugeführt werden. Eine Dialyse zur Beseitigung von Tolvaptan ist aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität an menschliches Plasmaprotein (>98 %) möglicherweise nicht wirksam.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**.

Tolvaptan ist ein Vasopressin-Antagonist, der speziell die Bindung von Arginin-Vasopressin (AVP) an die V2-Rezeptoren der distalen Bereiche des Nephrons blockiert. Die Affinität von Tolvaptan für den humanen V2-Rezeptor ist 1,8 Mal größer als die von nativem AVP.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Tolvaptan wurden bei gesunden Probanden und ADPKD-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im CKD-Stadium 1 bis 4 bestimmt. Die Wirkungen auf die freie Wasser-Clearance und das Urinvolumen zeigen sich bei allen CKD-Stadien, wobei eine geringere Wirkung bei den späteren Stadien beobachtet wurde, was mit der abnehmenden Zahl vollständig funktionierender Nephrone übereinstimmt. Akute Verringerungen des mittleren Nierengesamt volumens wurden auch nach dreiwöchiger Therapie in allen CKD-Stadien beobachtet, wobei die Spanne von -4,6 % bei CKD-Stadium 1 bis -1,9 % bei CKD-Stadium 4 reichte.

Der Schwerpunkt des klinischen Programms für die Entwicklung von Tolvaptan-Tabletten zur Behandlung von ADPKD ist eine einzelne multinationale, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie, bei der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit oraler aufgeteilter Tolvaptan-Dosierungen (Titration von 60 mg/Tag bis 120 mg/Tag) bei 1445 erwachsenen ADPKD-Patienten mit Placebo verglichen wurde. Insgesamt 14 klinische Studien mit Tolvaptan zur

Unterstützung der ADPKD-Indikation wurden weltweit abgeschlossen, darunter acht Studien in den USA, eine in den Niederlanden, drei in Japan, eine in Korea und die multinationale Phase-3-Pivotstudie.

An der Phase-3-Pivotstudie (TEMPO 3:4, 156-04-251) nahmen Teilnehmer aus 129 Prüfzentren in Nord- und Südamerika, Japan, Europa und anderen Ländern teil. Die primäre Zielsetzung dieser Studie bestand in der Bewertung der langfristigen Wirksamkeit bei ADPKD durch die Änderungsrate (%) des Gesamtnierenvolumens bei mit Tolvaptan behandelten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Teilnehmern. In dieser Studie wurden insgesamt 1445 erwachsene Patienten (im Alter von 18-50 Jahren) mit Anzeichen von rasch fortschreitender ADPKD im Frühstadium (entsprechend den modifizierten Ravine-Kriterien, Gesamtnierenvolumen (TKV)  $\geq 750$  ml, geschätzte Creatinin-Clearance  $\geq 60$  ml/min) im Verhältnis 2:1 in die Behandlung mit Tolvaptan oder Placebo randomisiert. Die Patienten wurden bis zu drei Jahre lang behandelt.

Die Gruppen mit Tolvaptan (N=961) und Placebo (N=484) wurden geschlechtsspezifisch angeglichen und das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre. Nach den Einschlusskriterien wurden Patienten identifiziert, bei denen bei Behandlungsbeginn eine frühe Krankheitsprogression vorlag. Bei Behandlungsbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI), bei 79 % lag Hypertonie vor und das mittlere Gesamtnierenvolumen betrug 1692 ml (größenbereinigt 972 ml/m). Etwa 35 % der Patienten befanden sich im CKD-Stadium 1, 48 % im CKD-Stadium 2 und 17 % im CKD-Stadium 3 (eGFR/CKD-EPI). Diese Kriterien waren hilfreich, um der Studienpopulation Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung hinzuzufügen. Die Analyse von Teilgruppen auf Basis von Stratifizierungskriterien (Alter, Gesamtnierenvolumen, GFR, Albuminurie, Hypertonie) ließ hingegen darauf schließen, dass das Vorliegen solcher Risikofaktoren in jüngeren Altersgruppen eine raschere Progression der Krankheit prognostiziert.

Die Ergebnisse des primären Endpunkts, die Änderungsrate des Gesamtnierenvolumens der in die Tolvaptan-Gruppe randomisierten Teilnehmer (als Prozentsatz normalisiert) gegenüber der Änderungsrate bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern, waren statistisch hoch signifikant. Die Anstiegsrate des Gesamtnierenvolumens über drei Jahre war signifikant geringer bei den mit Tolvaptan behandelten Teilnehmern als bei den Teilnehmern, die Placebo erhielten: jeweils 2,80 % pro Jahr gegenüber 5,51 % pro Jahr (Verhältnis des geometrischen Mittels 0,974; 95 % KI 0,969 bis 0,980;  $p < 0,0001$ ).

Die vorgegebenen sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet. Der sekundäre kombinierte Hauptendpunkt (ADPKD-Progression) war die Zeit bis zu verschiedenen klinischen Progressionsereignissen:

- 1) abnehmende Nierenfunktion (definiert als anhaltende [über mindestens zwei Wochen reproduzierte] 25%ige Verringerung des reziproken Serumkreatinin-Werts während der Behandlung [vom Ende der Titration bis zum letzten Besuch während der Behandlungsphase])
- 2) medizinisch signifikante Nierenschmerzen (definiert als Zustand, der eine Krankschreibung, Reserveanalgetika, narkotische und antinozizeptive, radiologische oder chirurgische Verfahren erfordert)
- 3) zunehmende Hypertonie
- 4) zunehmende Albuminurie

Die relative Rate der Ereignisse in Verbindung mit ADPKD wurde bei den mit Tolvaptan behandelten Patienten um 13,5 % gesenkt (Hazardrate, 0,87; 95 % KI, 0,78 bis 0,97;  $p=0,0095$ ).

Das Ergebnis des sekundären kombinierten Hauptendpunkts wird vor allem den Auswirkungen der abnehmenden Nierenfunktion und den medizinisch signifikanten Nierenschmerzen zugeschrieben. Die Ereignisse bezüglich der Nierenfunktion hatten bei Tolvaptan eine 61,4 % geringere Wahrscheinlichkeit als bei Placebo (Hazardrate, 0,39; 95 % KI, 0,26 bis 0,57; nominal  $p < 0,0001$ ), während die Ereignisse bezüglich Nierenschmerzen bei mit Tolvaptan behandelten Patienten eine 35,8 % geringere Wahrscheinlichkeit aufwiesen (Hazardrate, 0,64; 95 % KI, 0,47 bis 0,89; nominal  $p=0,007$ ). Dagegen hatte Tolvaptan keine Wirkung auf das Fortschreiten von Hypertonie oder Albuminurie.

Zurzeit liegen keine Daten vor, die zeigen ob die Langzeittherapie mit Jinarc die Rate des Nierenfunktionsverlust verlangsamt und den klinischen Ausgang von ADPKD beeinflusst, einschließlich des verzögerten Einsetzens von terminaler Nierenerkrankung.

Es fand keine Genotypisierung der Patienten zur Aufteilung in ADPKD Typ 1 und 2 statt und es ist nicht bekannt, ob die Wirksamkeit von Jinarc in diesen Teilgruppen vergleichbar ist.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tolvaptan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von polyzystischer Nierenerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

Nach oraler Verabreichung wird Tolvaptan schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen ca. zwei Stunden nach Verabreichung erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolvaptan beträgt ca. 56 %.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die Spitzenkonzentrationen von Tolvaptan bis zu 2-fach, ohne jedoch die AUC zu verändern. Auch wenn die klinische Relevanz dieser Feststellung nicht bekannt ist, sollte die Morgendosis nüchtern eingenommen werden, um nicht unnötig das Risiko einer Steigerung der maximalen Konzentration zu vergrößern (siehe Abschnitt 4.2).

Nach oralen Einzeldosen von  $\geq 300$  mg scheinen die Spitzenplasmakonzentrationen ein Plateau zu erreichen, das möglicherweise auf eine Sättigung der Absorption zurückzuführen ist. Tolvaptan bindet reversibel (98 %) an Plasmaproteine.

### Biotransformation und Elimination

Tolvaptan wird umfassend in der Leber fast ausschließlich von CYP3A verstoffwechselt. Tolvaptan ist ein schwaches CYP3A4-Substrat und scheint keine hemmende Wirkung zu haben.

In-Vitro-Studien gaben Hinweis darauf, dass Tolvaptan keine hemmende Wirkung auf CYP3A hat. Vierzehn Metabolite wurden in Plasma, Urin und Fäzes identifiziert, wobei alle außer einem von CYP3A verstoffwechselt wurden. Nur der Metabolit Oxybuttersäure ist mit einer Konzentration von über 10 % der Gesamtradioaktivität im Plasma vorhanden. Alle anderen sind in geringeren Konzentrationen als Tolvaptan vorhanden.

Die Metabolite von Tolvaptan tragen wenig bzw. gar nicht zur pharmakologischen Wirkung von Tolvaptan bei. Alle Metabolite verfügen über keine oder schwache Wirkung als Antagonist für humane V2-Rezeptoren, wenn man mit Tolvaptan vergleicht. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. acht Stunden und Steady-State-Konzentrationen von Tolvaptan werden nach der ersten Dosis erreicht.

Weniger als 1 % des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Versuche mit radioaktiv markiertem Tolvaptan zeigten, dass sich 40 % der Radioaktivität im Urin wiederfand, während 59 % sich in den Fäzes wiederfand, wo unverändertes Tolvaptan 32 % der Radioaktivität ausmachte. Tolvaptan ist nur eine untergeordnete Komponente im Plasma (3 %).

### Linearität

Nach oralen Einzeldosen stiegen die  $C_{max}$ -Werte von 30 bis 240 mg weniger als dosisproportional und erreichten ein Plateau bei Dosen von 240 bis 480 mg. Die AUC steigt linear.

Nach mehreren Dosen von 300 mg einmal täglich war die Tolvaptan-Konzentration verglichen mit einer Dosis von 30 mg nur 6,4-fach erhöht. Bei ADPKD-Patienten, die aufgeteilte Dosierungen von 30, 60 und 120 mg/Tag erhalten, steigt die Tolvaptan-Konzentration (AUC) linear.

### Pharmakokinetik in speziellen Gruppen

Die Clearance von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst.

Die Wirkung einer leicht oder mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan wurde an 87 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedenen Ursprungs untersucht. Für Dosen im Bereich von 5 bis 60 mg wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Clearance beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) liegen nur in sehr begrenztem Umfang Informationen vor. In einer Analyse zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit hepatischem Ödem waren die AUC-Werte von Tolvaptan bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) und leichter oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse A und B) Leberinsuffizienz 3,1 bzw. 2,3 Mal so hoch wie bei gesunden Probanden.

In einer Populationspharmakokinetik-Analyse bei Patienten mit ADPKD waren die Tolvaptan-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht, während die Nierenfunktion unter eine eGFR von 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zurückging. Ein Rückgang der eGFR<sub>CKD-EPI</sub> von 72,2 auf 9,79 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ging einher mit einer 32%igen Verringerung der Gesamtkörper-Clearance.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Kaninchen, die 1.000 mg/kg/Tag erhielten (7,5-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag auf AUC-Basis), wurde Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen, die 300 mg/kg/Tag erhielten (ungefähr 1,25- bis 2,65-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag, auf AUC-Basis), wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

In einer peri- und postnatalen Studie an Ratten wurden bei der hohen Dosis von 1.000 mg/kg/Tag verzögerte Ossifikation und verringertes Körpergewicht der Jungtiere beobachtet.

Zwei Fertilitätsstudien an Ratten zeigten Auswirkungen auf die Elterngeneration (reduzierte Nahrungsaufnahme und reduzierte Zunahme des Körpergewichts, Speichelfluss), aber Tolvaptan beeinträchtigte weder die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen Tieren, noch wurden Auswirkungen auf die Föten festgestellt. Bei weiblichen Tieren wurden in beiden Studien anomale Östruszyklen beobachtet.

Der NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level, höchste Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) für Auswirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Tieren (100 mg/kg/Tag) betrug etwa das 8-Fache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 120 mg/Tag basierend auf mg/m<sup>2</sup>.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Hyprolose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristalline Cellulose  
Indigocarmin-Aluminiumsalz

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

7 oder 28 Tabletten in PVC/Aluminiumfolie-Blisterpackung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1000/001-002

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jinarc 30 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 30 mg Tablette enthält ca. 70 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Blau, rund (Durchmesser: 8 mm), flach-konvex, mit Prägung „OTSUKA“ und „30“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Jinarc wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tolvaptan muss unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von ADPKD und vollständiger Kenntnis der Risiken der Tolvaptan-Therapie, einschließlich der Hepatotoxizität und Überwachungsanforderungen, eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

Jinarc wird mit einer auf zwei tägliche Gaben aufgeteilten Dosierung von entweder 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg oder 90 mg + 30 mg angewendet. Die Morgendosis muss mindestens 30 Minuten vor der Morgenmahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen. Gemäß dieser aufgeteilten Dosierung beträgt die Tagesgesamtdosis entweder 60, 90 oder 120 mg.

#### *Dosistitration*

Die Eingangsdosis beträgt 60 mg Tolvaptan pro Tag, aufgeteilt in Dosen von 45 mg + 15 mg (45 mg werden nach dem Aufwachen vor dem Frühstück und 15 mg acht Stunden später eingenommen). Die Eingangsdosis wird auftitriert auf eine geteilte Dosierung von 90 mg Tolvaptan (60 mg + 30 mg) pro Tag und anschließend auf eine geteilte Zieldosierung von 120 mg Tolvaptan (90 mg + 30 mg) pro Tag.

sofern verträglich. Zwischen den Titrationen müssen mindestens wöchentliche Intervalle liegen. Die Dosistitration muss vorsichtig durchgeführt werden, um eine schlechte Verträglichkeit der hohen Dosen durch zu schnelle Aufdosierung zu verhindern. Je nach Verträglichkeit können die Patienten auf niedrigere Dosen abdosiert werden. Die Patienten müssen auf Dauer die höchste verträgliche Tolvaptan-Dosis erhalten.

Das Ziel dieser Dosistitration besteht darin, die Aktivität von Vasopressin am  $V_2$ -Rezeptor in der Niere so vollständig und konstant wie möglich zu hemmen und gleichzeitig einen akzeptablen Flüssigkeitshaushalt aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.4). Messungen der Urin-Osmolalität werden empfohlen, um die Angemessenheit der Vasopressin-Hemmung zu überwachen. Eine regelmäßige Überwachung der Plasma-Osmolalität oder des Serum-Natriums (zur Berechnung der Plasma-Osmolarität) und/oder des Körpergewichts sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer sekundären Dehydrierung durch die aquaretischen Wirkungen von Tolvaptan bei unzureichender Wasseraufnahme des Patienten zu überwachen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jinarc wurde bisher bei CKD-Stadium 5 nicht hinreichend untersucht und die Tolvaptan-Behandlung sollte deshalb ausgesetzt werden, wenn die Niereninsuffizienz fortschreitet und CKD-Stadium 5 erreicht.

Die Morgendosis Jinarc muss mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen.

Die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Fähigkeit zu Trinken oder der Zugang zu Wasser eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 4.4). Tolvaptan darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen angewiesen werden, Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten in ausreichenden Mengen zu trinken (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Dosisanpassung bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer nehmen (siehe Abschnitt 4.5), müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte Dosis (einmal täglich)
90+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
60+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
45+15 mg	15 mg

#### *Dosisanpassung bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer nehmen, müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte aufgeteilte Dosis
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

Weitere Reduzierungen sind zu erwägen, wenn die Patienten die reduzierten Tolvaptan-Dosen nicht vertragen.

#### *Ältere Patienten*

Zunehmendes Alter hat keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan. Jedoch ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei ADPKD-Patienten im Alter über 50 Jahren bisher noch nicht erwiesen.

#### *Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <10 ml/min oder an Dialysepatienten durchgeführt. Das Risiko für Leberschäden bei Patienten mit stark verringerter Nierenfunktion (d. h. eGFR < 20) kann erhöht sein; diese Patienten sollten sorgfältig auf Hepatotoxizität überwacht werden. Es sind weniger Daten für Patienten im CKD-Stadium 3 als für Patienten in Stadium 1 oder 2 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Patienten mit Leberfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung müssen Nutzen und Risiken der Behandlung mit Jinarc sorgsam abgewogen werden. Die Behandlung der Patienten muss vorsichtig erfolgen und die Leberenzymwerte müssen regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Jinarc darf bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten und/oder Anzeichen oder Symptomen von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen, nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Für Patienten mit leicht oder mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Tolvaptan wird für die pädiatrische Altersgruppe nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erhöhte Leberenzyme und/oder Anzeichen oder Symptome von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen (siehe Abschnitt 4.4).
- Volumendepletion
- Hypernatriämie
- Patienten, die keinen Durst empfinden oder nicht auf Durstgefühl reagieren können
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Idiosynkratische Hepatotoxizität

Bei Einnahme von Tolvaptan sind idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie in seltenen Fällen ein gleichzeitiger Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts aufgetreten.

Bei einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an ADPKD-Patienten wurde eine Erhöhung (>3 x Obergrenze des Normalwerts [Upper Limit of Normal, ULN]) des ALT-Werts bei 4,4 % (42/958) der mit Tolvaptan behandelten Patienten und bei 1,0 % (5/484) der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet; eine Erhöhung (>3 x ULN) des AST-Werts wurde bei 3,1 % (30/958) der Tolvaptan-Patienten und 0,8 % (4/484) der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt. Zwei (2/957, 0,2 %) dieser mit Tolvaptan behandelten Patienten sowie ein dritter Patient aus einer offenen Erweiterungsstudie wiesen erhöhte Leberenzymwerte (>3 x ULN) mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts (>2 x ULN) auf. Der Zeitraum des Einsetzens der hepatozellulären Schädigung (durch Anstieg des ALT-Werts auf >3 x ULN) lag zwischen drei und 14 Monaten nach Einleitung der Behandlung. Diese Anstiege waren reversibel und der ALT-Wert ging innerhalb von einem bis

vier Monaten auf  $<3 \times \text{ULN}$  zurück. Zwar waren diese gleichzeitigen Anstiege bei sofortigem Absetzen von Tolvaptan reversibel, doch haben sie das Potenzial für signifikante Leberschäden. Ähnliche Veränderungen in Verbindung mit anderen Arzneimitteln stehen im Zusammenhang mit dem Potenzial, irreversible und potenziell lebensbedrohliche Leberschädigungen zu verursachen.

**Die verschreibenden Ärzte müssen die nachstehenden Sicherheitsvorschriften vollständig einhalten.**

Zur Minderung des Risikos signifikanter und/oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung der hepatischen Transaminase- und Bilirubinwerte vor der Anwendung von Jinarc, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich. Die gleichzeitige Überwachung auf Symptome, die auf Leberschädigungen hinweisen können (wie Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Beschwerden im rechten Oberbauch, Erbrechen, Fieber, Ausschlag, Pruritus, dunkler Urin oder Ikterus), wird empfohlen.

Sollte ein Patient vor der Behandlungseinleitung anomale ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Werte aufweisen, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen erfüllen (siehe unten), ist die Anwendung von Tolvaptan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anomalen Ausgangswerten unter den Grenzen für ein dauerhaftes Absetzen kann die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung die potenziellen Gefahren überwiegt. Leberfunktionstests müssen in diesem Fall mit größerer Häufigkeit erfolgen. Es empfiehlt sich, den Rat eines Hepatologen einzuholen.

Während der ersten 18 Behandlungsmonate kann Jinarc nur an Patienten angewendet werden, deren Leberfunktion nach ärztlichem Befund eine Fortsetzung der Therapie erlaubt.

Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die auf eine Leberschädigung hinweisen, oder Feststellung anomal erhöhter ALT- oder AST-Werte während der Behandlung muss die Anwendung von Jinarc unterbrochen werden und es müssen so bald wie möglich Wiederholungstests, einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase (AP), durchgeführt werden (idealerweise innerhalb von 48-72 Stunden). Die Tests sind mit größerer Häufigkeit fortzuführen, bis die Symptome/Anzeichen/anomalen Laborwerte sich stabilisieren bzw. abklingen. Dann kann die Jinarc-Behandlung wieder aufgenommen werden.

Falls die ALT- und AST-Konzentrationen unter dem Dreifachen der Obergrenze des Normalwerts (ULN) bleiben, kann die Jinarc-Therapie vorsichtig mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, wobei häufige Überwachungen durchzuführen sind, da die Transaminasewerte sich bei manchen Patienten im weiteren Therapieverlauf zu stabilisieren scheinen.

Die derzeitige klinische Praxis legt nahe, dass die Jinarc-Therapie unterbrochen werden muss, wenn sich anhaltend erhöhte oder steigende Transaminasewerte bestätigen. Die dauerhafte Absetzung ist bei anhaltenden signifikanten Erhöhungen und/oder klinischen Symptomen einer Leberschädigung erforderlich.

Empfohlene Richtlinien für die dauerhafte Absetzung:

- ALT oder AST  $>8 \times \text{ULN}$
- ALT oder AST  $>5 \times \text{ULN}$  für mehr als zwei Wochen
- ALT oder AST  $>3 \times \text{ULN}$  und (Gesamtbilirubin  $>2 \times \text{ULN}$  oder INR [International Normalized Ratio]  $>1,5$ )
- ALT oder AST  $>3 \times \text{ULN}$  mit anhaltenden Symptomen einer Leberschädigung, siehe oben.

#### Zugang zu Wasser

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, z. B. Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen die Patienten Zugang zu Wasser (oder wasserhaltigen Flüssigkeiten) haben und in der Lage sein, ausreichende Mengen dieser Flüssigkeiten zu trinken (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen angewiesen werden, beim ersten

Anzeichen für Durst Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten zu trinken, um übermäßigen Durst oder Dehydratation zu vermeiden.

Zusätzlich müssen die Patienten unabhängig vom Durstgefühl vor dem Zubettgehen ein bis zwei Gläser Flüssigkeit zu sich nehmen und bei jeder Nykturie-Episode in der Nacht erneut Flüssigkeit trinken.

#### Dehydratation

Während der Einnahme von Tolvaptan muss der Volumenstatus der Patienten überwacht werden, weil die Behandlung mit Tolvaptan zu schwerer Dehydratation führen kann, welche einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörungen darstellt. Wenn Dehydratation festgestellt wird, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Aussetzen der Behandlung oder Reduzierung der Tolvaptan-Dosis und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Erkrankungen geboten, die eine angemessene Flüssigkeitszufuhr verhindern oder die ein erhöhtes Risiko von Flüssigkeitsverlust haben, z. B. bei Erbrechen oder Durchfall.

#### *Harnabflussobstruktion*

Der Harnabgang muss sichergestellt sein. Patienten mit partieller Harnabflussbehinderung, beispielsweise Patienten mit Prostatahypertrophie oder Miktionsstörungen, weisen ein erhöhtes Risiko für akute Harnretention auf.

#### Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus muss bei allen Patienten überwacht werden. Die Gabe von Tolvaptan führt zu starker Wasserdiurese (Aquarese) und kann Dehydratation sowie einen erhöhten Serumnatriumspiegel verursachen (siehe Abschnitt 4.8) und ist bei Patienten mit Hyponatriämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor und nach dem Behandlungsbeginn mit Tolvaptan müssen daher Serumkreatinin, Elektrolyte und Symptome einer Störung des Elektrolythaushalts (z. B. Schwindelgefühl, Ohnmacht, Palpitationen, Verwirrtheit, Schwäche, Gangunsicherheit, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Koma) untersucht werden, um Anzeichen einer Dehydratation zu überwachen.

Während einer Langzeitbehandlung sind die Elektrolytwerte mindestens alle drei Monate zu überwachen.

#### Anomaler Serumnatriumspiegel

Vor der Behandlung bestehende Anomalien der Natriumwerte (Hyponatriämie oder Hypernatriämie) müssen vor der Einleitung der Tolvaptan-Therapie korrigiert werden.

#### Anaphylaxie

Nach der Markteinführung wurden nach der Verabreichung von Tolvaptan sehr seltene Fälle von Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischem Schock und generalisiertem Ausschlag) berichtet. Diese Art von Reaktion trat nach der ersten Anwendung von Tolvaptan auf. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Tolvaptan sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Da Überempfindlichkeit eine Gegenanzeige ist (siehe Abschnitt 4.3), darf die Behandlung nach einer anaphylaktischen Reaktion oder anderen schweren allergischen Reaktionen nicht wieder aufgenommen werden.

#### Lactose

Jinarc enthält Lactose als einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Diabetes mellitus

Bei Diabetikern mit erhöhter Blutzuckerkonzentration (z. B. über 300 mg/dl) kann Pseudohyponatriämie auftreten. Diese Erkrankung ist vor und während der Behandlung mit Tolvaptan auszuschließen.

Tolvaptan kann Hyperglykämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Diabetikern, die mit Tolvaptan behandelt werden, eine vorsichtige Behandlung erforderlich. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes Typ II zu.

#### Erhöhte Harnsäurewerte

Die Verringerung der Harnsäure-Clearance durch die Nieren ist eine bekannte Wirkung von Tolvaptan. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit ADPKD wurden bei Tolvaptan-Patienten mehr Fälle (6,2 %) von klinisch signifikant erhöhten Harnsäurewerten (über 10 mg/dl) berichtet als bei den mit Placebo behandelten Patienten (1,7 %). Gicht wurde als Nebenwirkung häufiger bei mit Tolvaptan behandelten Patienten (28/961, 2,9 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (7/483, 1,4 %), berichtet. Ferner wurde in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie die vermehrte Anwendung von Allopurinol und anderen Arzneimitteln gegen Gicht festgestellt. Die Wirkungen auf die Serumharnsäure sind den reversiblen hämodynamischen Veränderungen der Niere zuzuschreiben, die als Reaktion auf die Wirkung von Tolvaptan auf die Urin-Osmolalität auftreten, und können klinisch relevant sein. Jedoch waren die Fälle von erhöhten Harnsäurewerten und/oder Gicht nicht schwerwiegend und führten nicht zum Absetzen der Therapie in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie. Die Harnsäurekonzentration ist zu bestimmen, bevor die Jinarc-Therapie begonnen wird, und wenn dies auf der Grundlage von Symptomen während der Behandlung indiziert ist.

#### Wirkung von Tolvaptan auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Eine reversible Reduzierung der GFR wurde in Studien mit ADPKD bei Einleitung der Tolvaptan-Behandlung beobachtet.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan

##### *CYP3A-Hemmer*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mittelstarke (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Darunavir/Ritonavir, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil) oder starke (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) CYP3A-Hemmer sind, erhöht die Tolvaptan-Konzentration. Die gleichzeitige Gabe von Tolvaptan und Ketoconazol bewirkte einen 440%igen Anstieg der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (AUC) und einen 248%igen Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Tolvaptan.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tolvaptan und Grapefruitsaft, einem mittelstarken bis starken CYP3A-Hemmer, verdoppelte sich die Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) von Tolvaptan.

Während der Einnahme mittelstarker bis starker CYP3A-Hemmer wird empfohlen, die Tolvaptan-Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die mit mittelstarken oder starken CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, ist äußerste Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Inhibitoren häufiger als einmal pro Tag eingenommen werden.

##### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die potente CYP3A-Induktoren sind (z. B. Rifampicin), verringert die Tolvaptan-Konzentration und -Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe von Tolvaptan und Rifampicin gehen  $C_{max}$  und AUC für Tolvaptan um ca. 85 % zurück. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskraut) zu vermeiden.

#### *Gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen*

Aus kontrollierten Studien mit gleichzeitiger Anwendung von Tolvaptan und hypertoner Kochsalzlösung, oralen Natriumformulierungen und Arzneimitteln, welche die Natriumkonzentration im Serum erhöhen, liegen keine Erkenntnisse vor. Arzneimittel mit einem hohen Natriumgehalt, z. B. analgetische Brausepräparate und bestimmte natriumhaltige Mittel gegen Dyspepsie, können ebenfalls

die Natriumkonzentration im Serum erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, kann das Risiko für Hyponatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4) und wird daher nicht empfohlen.

#### *Diuretika*

Es wurden keine umfangreichen Studien mit Tolvaptan in Kombination mit Diuretika bei ADPKD durchgeführt. Obwohl die gleichzeitige Anwendung von Tolvaptan mit Schleifen- und Thiaziddiuretika keine synergistische oder additive Wirkung zu haben scheint, kann jede Arzneimittelklasse potentiell zu schwerer Dehydratation führen, was einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt. Bei Hinweisen auf Dehydratation oder Nierenfunktionsstörung sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, z. B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und/oder der Diuretika und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Andere mögliche Ursachen der Nierenfunktionsstörung oder Dehydratation müssen beurteilt und behandelt werden.

#### Wirkung von Tolvaptan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

##### *CYP3A-Substrate*

Bei gesunden Probanden hatte Tolvaptan, ein CYP3A-Substrat, keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen einiger anderer CYP3A-Substrate (z. B. Warfarin oder Amiodaron). Tolvaptan erhöhte den Plasmaspiegel von Lovastatin um das 1,3- bis 1,5-fache. Obwohl dieser Anstieg keine klinische Relevanz hat, weist er darauf hin, dass Tolvaptan die Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten potentiell erhöhen kann.

##### *Transporter-Substrate*

*In-Vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Tolvaptan ein Substrat und kompetitiver Hemmer von P-Glykoprotein ist (P-gp). *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Tolvaptan oder dessen oxobutyrat-Metaboliten das Potenzial haben, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP und OCT1-Transporter zu hemmen.

Die Steady-State-Konzentrationen von Digoxin waren bei gleichzeitiger Verabreichung mit mehreren Tolvaptan-Dosen von 60 mg täglich erhöht (1,3-facher Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration [ $C_{max}$ ] und 1,2-facher Anstieg der Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve im Verlauf des Dosierintervalls [ $AUC_{\tau}$ ]). Bei Patienten, die Digoxin oder andere P-gp-Substrate mit enger therapeutischer Wirkung (z. B. Dabigatran) erhalten, ist deshalb bei Behandlung mit Tolvaptan Vorsicht geboten, und sie sollten auf übermäßige Wirkungen untersucht werden.

Statine, die häufig in der Tolvaptan-Phase-3-Pivot-Studie verwendet wurden (z. B. Rosuvastatin und Pitavastatin) sind OATP1B1- oder OATP1B3-Substrate; während der Phase-3-Pivot-Studie für Tolvaptan wurde jedoch bei ADPKD kein Unterschied im UE-Profil beobachtet.

Wenn OATP1B1- und OATP1B3-Substrate (z. B. Statine wie Rosuvastatin und Pitavastatin), OAT3-Substrate (z. B. Methotrexat, Ciprofloxacin), BCRP-Substrate (z. B. Sulfasalazin) oder OCT1-Substrate (z. B. Metformin) gleichzeitig mit Tolvaptan angewendet werden, muss dabei vorsichtig vorgegangen werden und die Patienten müssen auf übermäßige Wirkungen dieser Arzneimittel untersucht werden.

##### *Diuretika oder nicht diuretische Antihypertensiva*

In den Studien mit ADPKD wurden keine Routinemessungen des Blutdrucks im Stehen durchgeführt. Daher kann das Risiko von Orthostasesyndrom/lageabhängiger Hypotonie aufgrund einer pharmakodynamischen Wechselwirkung mit Tolvaptan nicht ausgeschlossen werden.

##### *Gleichzeitige Verabreichung mit Vasopressin-Analoga*

Zusätzlich zu seiner aquaretischen Wirkung auf die Nieren kann Tolvaptan vaskuläre Vasopressin-V2-Rezeptoren unterdrücken, die an der Freisetzung von Gerinnungsfaktoren (z. B. Von-Willebrand-Faktor) aus den Endothelzellen beteiligt sind. Deshalb kann bei Patienten, die solche

Analoga zur Prävention oder Kontrolle von Blutungen erhalten, durch gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan die Wirkung von Vasopressin-Analoga wie Desmopressin abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Gabe von Jinarc und Vasopressin-Analoga wird nicht empfohlen.

#### *Tabak- und Alkoholkonsum*

Die Daten zu Tabak- oder Alkoholkonsum in ADPKD-Studien sind zu beschränkt, um mögliche Wechselwirkungen von Tabak oder Alkohol auf die Wirksamkeit und Sicherheit der ADPKD-Behandlung mit Tolvaptan zu bestimmen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Tolvaptan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Jinarc zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Jinarc darf in der Schwangerschaft nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolvaptan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Tolvaptan in die Muttermilch übergeht.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Jinarc ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Jinarc hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen eines Fahrzeugs oder bei der Bedienung von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel, Asthenie oder Ermüdung auftreten können.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die pharmakodynamisch vorhersagbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie. Sie treten jeweils bei ca. 55 %, 38 %, 29 % und 23% der Patienten auf. Darüber hinaus sind bei Einnahme von Tolvaptan idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie seltene Fälle von gleichzeitigem Anstieg der Gesamtbilirubin-Werte aufgetreten.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan bei der Indikation ADPKD beruht auf einer klinischen Studiendatenbank mit 1444 behandelten Patienten (961 mit Tolvaptan behandelte, 483 mit Placebo behandelte Patienten) und entspricht der Pharmakologie des Wirkstoffs. Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tolvaptan, die in klinischen ADPKD-Studien ermittelt wurden, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen entsprechen sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Polydipsie Häufig: Dehydratation, Hyponatriämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Herzerkrankungen	Häufig: Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Diarrhoe, Mundtrockenheit Häufig: Aufgetriebener Bauch, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Anomale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Ausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig: Nykturie, Pollakisurie, Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Ermüdung, Durst Häufig: Asthenie
Untersuchungen	Häufig: Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Gewichtsverlust Selten: Erhöhtes Bilirubin

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zur Minderung des Risikos signifikanter oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung von hepatischen Transaminase-Werten vor der Anwendung von Jinarc, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen stehen mit Wasserverlust in Verbindung. Deshalb ist es äußerst wichtig, dass die Patienten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sind, Flüssigkeiten in ausreichender Menge zu trinken. Der Volumenstatus der Tolvaptan einnehmenden Patienten muss überwacht werden, um Dehydratation vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Nach dem Inverkehrbringen

Folgende Nebenwirkungen wurden nach dem Inverkehrbringen während der Überwachung von Tolvaptan mit Zulassung für andere Indikationen gemeldet.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock, generalisierter Ausschlag

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Orale Einzeldosen bis zu 480 mg (vierfache empfohlene Tageshöchstdosis) und mehrfache Dosen bis zu 300 mg einmal täglich für 5 Tage wurden in Studien an gesunden Probanden gut vertragen. Es gibt kein spezielles Gegenmittel für eine Vergiftung mit Tolvaptan. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzeichen und Symptome einer akuten Überdosis denen einer übermäßigen pharmakologischen Wirkung entsprechen: Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, Polyurie, Durst und Dehydratation/Hypovolämie.

Bei Ratten und Hunden wurde nach Verabreichung von oralen Einzeldosen von 2.000 mg/kg (maximal mögliche Dosis) keine Mortalität beobachtet. Eine orale Einzeldosis von 2.000 mg/kg war bei Mäusen tödlich und die Toxizitätssymptome der betroffenen Mäuse umfassten verminderte lokomotorische Aktivität, torkelnden Gang, Tremor und Hypothermie.

Bei Patienten, die vermutlich eine Tolvaptan-Überdosis genommen haben, wird eine Untersuchung der Vitalzeichen, Elektrolytkonzentrationen, des Flüssigkeitsstatus und ein EKG empfohlen. Bis zum Abklingen der Wasserdiurese (Aquarese) müssen Wasser und/oder Elektrolyte ausreichend zugeführt werden. Eine Dialyse zur Beseitigung von Tolvaptan ist aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität an menschliches Plasmaprotein (>98 %) möglicherweise nicht wirksam.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: **noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**.

Tolvaptan ist ein Vasopressin-Antagonist, der speziell die Bindung von Arginin-Vasopressin (AVP) an die V2-Rezeptoren der distalen Bereiche des Nephrons blockiert. Die Affinität von Tolvaptan für den humanen V2-Rezeptor ist 1,8 Mal größer als die von nativem AVP.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Tolvaptan wurden bei gesunden Probanden und ADPKD-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im CKD-Stadium 1 bis 4 bestimmt. Die Wirkungen auf die freie Wasser-Clearance und das Urinvolumen zeigen sich bei allen CKD-Stadien, wobei eine geringere Wirkung bei den späteren Stadien beobachtet wurde, was mit der abnehmenden Zahl vollständig funktionierender Nephrone übereinstimmt. Akute Verringerungen des mittleren Nierengesamt volumens wurden auch nach dreiwöchiger Therapie in allen CKD-Stadien beobachtet, wobei die Spanne von -4,6 % bei CKD-Stadium 1 bis -1,9 % bei CKD-Stadium 4 reichte.

Der Schwerpunkt des klinischen Programms für die Entwicklung von Tolvaptan-Tabletten zur Behandlung von ADPKD ist eine einzelne multinationale, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie, bei der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit oraler aufgeteilter Tolvaptan-Dosierungen (Titration von 60 mg/Tag bis 120 mg/Tag) bei 1445 erwachsenen ADPKD-Patienten mit Placebo verglichen wurde. Insgesamt 14 klinische Studien mit Tolvaptan zur Unterstützung der ADPKD-Indikation wurden weltweit abgeschlossen, darunter acht Studien in den USA, eine in den Niederlanden, drei in Japan, eine in Korea und die multinationale Phase-3-Pivotstudie.

An der Phase-3-Pivotstudie (TEMPO 3:4, 156-04-251) nahmen Teilnehmer aus 129 Prüfzentren in Nord- und Südamerika, Japan, Europa und anderen Ländern teil. Die primäre Zielsetzung dieser Studie bestand in der Bewertung der langfristigen Wirksamkeit bei ADPKD durch die Änderungsrate (%) des Gesamtnierenvolumens bei mit Tolvaptan behandelten im Vergleich zu mit Placebo

behandelten Teilnehmern. In dieser Studie wurden insgesamt 1445 erwachsene Patienten (im Alter von 18-50 Jahren) mit Anzeichen von rasch fortschreitender ADPKD im Frühstadium (entsprechend den modifizierten Ravine-Kriterien, Gesamtnierenvolumen (TKV)  $\geq$  750 ml, geschätzte Creatinin-Clearance  $\geq$  60 ml/min) im Verhältnis 2:1 in die Behandlung mit Tolvaptan oder Placebo randomisiert. Die Patienten wurden bis zu drei Jahre lang behandelt.

Die Gruppen mit Tolvaptan (N=961) und Placebo (N=484) wurden geschlechtsspezifisch angeglichen und das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre. Nach den Einschlusskriterien wurden Patienten identifiziert, bei denen bei Behandlungsbeginn eine frühe Krankheitsprogression vorlag. Bei Behandlungsbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI), bei 79 % lag Hypertonie vor und das mittlere Gesamtnierenvolumen betrug 1692 ml (größenbereinigt 972 ml/m). Etwa 35 % der Patienten befanden sich im CKD-Stadium 1, 48 % im CKD-Stadium 2 und 17 % im CKD-Stadium 3 (eGFR/CKD-EPI). Diese Kriterien waren hilfreich, um der Studienpopulation Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung hinzuzufügen. Die Analyse von Teilgruppen auf Basis von Stratifizierungskriterien (Alter, Gesamtnierenvolumen, GFR, Albuminurie, Hypertonie) ließ hingegen darauf schließen, dass das Vorliegen solcher Risikofaktoren in jüngeren Altersgruppen eine raschere Progression der Krankheit prognostiziert.

Die Ergebnisse des primären Endpunkts, die Änderungsrate des Gesamtnierenvolumens der in die Tolvaptan-Gruppe randomisierten Teilnehmer (als Prozentsatz normalisiert) gegenüber der Änderungsrate bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern, waren statistisch hoch signifikant. Die Anstiegsrate des Gesamtnierenvolumens über drei Jahre war signifikant geringer bei den mit Tolvaptan behandelten Teilnehmern als bei den Teilnehmern, die Placebo erhielten: jeweils 2,80 % pro Jahr gegenüber 5,51 % pro Jahr (Verhältnis des geometrischen Mittels 0,974; 95 % KI 0,969 bis 0,980;  $p < 0,0001$ ).

Die vorgegebenen sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet. Der sekundäre kombinierte Hauptendpunkt (ADPKD-Progression) war die Zeit bis zu verschiedenen klinischen Progressionsereignissen:

- 1) abnehmende Nierenfunktion (definiert als anhaltende [über mindestens zwei Wochen reproduzierte] 25%ige Verringerung des reziproken Serumkreatinin-Werts während der Behandlung [vom Ende der Titration bis zum letzten Besuch während der Behandlungsphase])
- 2) medizinisch signifikante Nierenschmerzen (definiert als Zustand, der eine Krankschreibung, Reserveanalgetika, narkotische und antinozizeptive, radiologische oder chirurgische Verfahren erfordert)
- 3) zunehmende Hypertonie
- 4) zunehmende Albuminurie

Die relative Rate der Ereignisse in Verbindung mit ADPKD wurde bei den mit Tolvaptan behandelten Patienten um 13,5 % gesenkt (Hazardrate, 0,87; 95 % KI, 0,78 bis 0,97;  $p=0,0095$ ).

Das Ergebnis des sekundären kombinierten Hauptendpunkts wird vor allem den Auswirkungen der abnehmenden Nierenfunktion und den medizinisch signifikanten Nierenschmerzen zugeschrieben. Die Ereignisse bezüglich der Nierenfunktion hatten bei Tolvaptan eine 61,4 % geringere Wahrscheinlichkeit als bei Placebo (Hazardrate, 0,39; 95 % KI, 0,26 bis 0,57; nominal  $p < 0,0001$ ), während die Ereignisse bezüglich Nierenschmerzen bei mit Tolvaptan behandelten Patienten eine 35,8 % geringere Wahrscheinlichkeit aufwiesen (Hazardrate, 0,64; 95 % KI, 0,47 bis 0,89; nominal  $p=0,007$ ). Dagegen hatte Tolvaptan keine Wirkung auf das Fortschreiten von Hypertonie oder Albuminurie.

Zurzeit liegen keine Daten vor, die zeigen ob die Langzeittherapie mit Jinarc die Rate des Nierenfunktionsverlust verlangsamt und den klinischen Ausgang von ADPKD beeinflusst, einschließlich des verzögerten Einsetzens von terminaler Nierenerkrankung.

Es fand keine Genotypisierung der Patienten zur Aufteilung in ADPKD Typ 1 und 2 statt und es ist nicht bekannt, ob die Wirksamkeit von Jinarc in diesen Teilgruppen vergleichbar ist.

## Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tolvaptan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von polyzystischer Nierenerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

Nach oraler Verabreichung wird Tolvaptan schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen ca. zwei Stunden nach Verabreichung erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolvaptan beträgt ca. 56 %.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die Spitzenkonzentrationen von Tolvaptan bis zu 2-fach, ohne jedoch die AUC zu verändern. Auch wenn die klinische Relevanz dieser Feststellung nicht bekannt ist, sollte die Morgendosis nüchtern eingenommen werden, um nicht unnötig das Risiko einer Steigerung der maximalen Konzentration zu vergrößern (siehe Abschnitt 4.2).

Nach oralen Einzeldosen von  $\geq 300$  mg scheinen die Spitzenplasmakonzentrationen ein Plateau zu erreichen, das möglicherweise auf eine Sättigung der Absorption zurückzuführen ist. Tolvaptan bindet reversibel (98 %) an Plasmaproteine.

### Biotransformation und Elimination

Tolvaptan wird umfassend in der Leber fast ausschließlich von CYP3A verstoffwechselt. Tolvaptan ist ein schwaches CYP3A4-Substrat und scheint keine hemmende Wirkung zu haben.

In-Vitro-Studien gaben Hinweis darauf, dass Tolvaptan keine hemmende Wirkung auf CYP3A hat. Vierzehn Metabolite wurden in Plasma, Urin und Fäzes identifiziert, wobei alle außer einem von CYP3A verstoffwechselt wurden. Nur der Metabolit Oxybuttersäure ist mit einer Konzentration von über 10 % der Gesamtradioaktivität im Plasma vorhanden. Alle anderen sind in geringeren Konzentrationen als Tolvaptan vorhanden.

Die Metabolite von Tolvaptan tragen wenig bzw. gar nicht zur pharmakologischen Wirkung von Tolvaptan bei. Alle Metabolite verfügen über keine oder schwache Wirkung als Antagonist für humane V2-Rezeptoren, wenn man mit Tolvaptan vergleicht. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. acht Stunden und Steady-State-Konzentrationen von Tolvaptan werden nach der ersten Dosis erreicht.

Weniger als 1 % des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Versuche mit radioaktiv markiertem Tolvaptan zeigten, dass sich 40 % der Radioaktivität im Urin wiederfand, während 59 % sich in den Fäzes wiederfand, wo unverändertes Tolvaptan 32 % der Radioaktivität ausmachte. Tolvaptan ist nur eine untergeordnete Komponente im Plasma (3 %).

### Linearität

Nach oralen Einzeldosen stiegen die  $C_{max}$ -Werte von 30 bis 240 mg weniger als dosisproportional und erreichten ein Plateau bei Dosen von 240 bis 480 mg. Die AUC steigt linear.

Nach mehreren Dosen von 300 mg einmal täglich war die Tolvaptan-Konzentration verglichen mit einer Dosis von 30 mg nur 6,4-fach erhöht. Bei ADPKD-Patienten, die aufgeteilte Dosierungen von 30, 60 und 120 mg/Tag erhalten, steigt die Tolvaptan-Konzentration (AUC) linear.

### Pharmakokinetik in speziellen Gruppen

Die Clearance von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst.

Die Wirkung einer leicht oder mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan wurde an 87 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedenen Ursprungs untersucht. Für Dosen im Bereich von 5 bis 60 mg wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Clearance beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) liegen nur in sehr begrenztem Umfang Informationen vor.

In einer Analyse zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit hepatischem Ödem waren die AUC-Werte von Tolvaptan bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) und leichter oder

mäßiger (Child-Pugh-Klasse A und B) Leberinsuffizienz 3,1 bzw. 2,3 Mal so hoch wie bei gesunden Probanden.

In einer Populationspharmakokinetik-Analyse bei Patienten mit ADPKD waren die Tolvaptan-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht, während die Nierenfunktion unter eine eGFR von 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zurückging. Ein Rückgang der eGFR<sub>CKD-EPI</sub> von 72,2 auf 9,79 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ging einher mit einer 32%igen Verringerung der Gesamtkörper-Clearance.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Kaninchen, die 1.000 mg/kg/Tag erhielten (7,5-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag auf AUC-Basis), wurde Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen, die 300 mg/kg/Tag erhielten (ungefähr 1,25- bis 2,65-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag, auf AUC-Basis), wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

In einer peri- und postnatalen Studie an Ratten wurden bei der hohen Dosis von 1.000 mg/kg/Tag verzögerte Ossifikation und verringertes Körpergewicht der Jungtiere beobachtet.

Zwei Fertilitätsstudien an Ratten zeigten Auswirkungen auf die Elterngeneration (reduzierte Nahrungsaufnahme und reduzierte Zunahme des Körpergewichts, Speichelfluss), aber Tolvaptan beeinträchtigte weder die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen Tieren, noch wurden Auswirkungen auf die Föten festgestellt. Bei weiblichen Tieren wurden in beiden Studien anomale Östruszyklen beobachtet.

Der NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level, höchste Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) für Auswirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Tieren (100 mg/kg/Tag) betrug etwa das 8-Fache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 120 mg/Tag basierend auf mg/m<sup>2</sup>.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Hyprolose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristalline Cellulose  
Indigocarmin-Aluminiumsalz

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

7 oder 28 Tabletten in PVC-/ALU-Blisterstreifen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1000/003-004

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jinarc 15 mg Tabletten

Jinarc 45 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 15 mg Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.

Jede 45 mg Tablette enthält 45 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 15 mg Tablette enthält ca. 35 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede 45 mg Tablette enthält ca. 12 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

15 mg Tablette: blau, dreieckig (lange Achse: 6,58 mm, kurze Achse: 6,20 mm), flach-konvex, mit Prägung „OTSUKA“ und „15“ auf einer Seite.

45 mg Tablette: blau, quadratisch (6,8 mm je Seite, lange Achse 8,2 mm), flach-konvex, mit Prägung „OTSUKA“ und „45“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Jinarc wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tolvaptan muss unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von ADPKD und vollständiger Kenntnis der Risiken der Tolvaptan-Therapie, einschließlich der Hepatotoxizität und Überwachungsanforderungen, eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

Jinarc wird mit einer auf zwei tägliche Gaben aufgeteilten Dosierung von entweder 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg oder 90 mg + 30 mg angewendet. Die Morgendosis muss mindestens 30 Minuten vor der Morgenmahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen. Gemäß dieser aufgeteilten Dosierung beträgt die Tagesgesamtdosis entweder 60, 90 oder 120 mg.

### *Dosistitration*

Die Eingangsdosis beträgt 60 mg Tolvaptan pro Tag, aufgeteilt in Dosen von 45 mg + 15 mg (45 mg werden nach dem Aufwachen vor dem Frühstück und 15 mg acht Stunden später eingenommen). Die Eingangsdosis wird auftitriert auf eine geteilte Dosierung von 90 mg Tolvaptan (60 mg + 30 mg) pro Tag und anschließend auf eine geteilte Zieldosierung von 120 mg Tolvaptan (90 mg + 30 mg) pro Tag, sofern verträglich. Zwischen den Titrationen müssen mindestens wöchentliche Intervalle liegen. Die Dosistitration muss vorsichtig durchgeführt werden, um eine schlechte Verträglichkeit der hohen Dosen durch zu schnelle Aufdosierung zu verhindern. Je nach Verträglichkeit können die Patienten auf niedrigere Dosen abdosiert werden. Die Patienten müssen auf Dauer die höchste verträgliche Tolvaptan-Dosis erhalten.

Das Ziel dieser Dosistitration besteht darin, die Aktivität von Vasopressin am V<sub>2</sub>-Rezeptor in der Niere so vollständig und konstant wie möglich zu hemmen und gleichzeitig einen akzeptablen Flüssigkeitshaushalt aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.4). Messungen der Urin-Osmolalität werden empfohlen, um die Angemessenheit der Vasopressin-Hemmung zu überwachen. Eine regelmäßige Überwachung der Plasma-Osmolalität oder des Serum-Natriums (zur Berechnung der Plasma-Osmolarität) und/oder des Körpergewichts sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer sekundären Dehydrierung durch die aquaretischen Wirkungen von Tolvaptan bei unzureichender Wasseraufnahme des Patienten zu überwachen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jinarc wurde bisher bei CKD-Stadium 5 nicht hinreichend untersucht und die Tolvaptan-Behandlung sollte deshalb ausgesetzt werden, wenn die Niereninsuffizienz fortschreitet und CKD-Stadium 5 erreicht.

Die Morgendosis Jinarc muss mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen.

Die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Fähigkeit zu Trinken oder der Zugang zu Wasser eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 4.4). Tolvaptan darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen angewiesen werden, Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten in ausreichenden Mengen zu trinken (siehe Abschnitt 4.4).

### *Dosisanpassung bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer nehmen (siehe Abschnitt 4.5), müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte Dosis (einmal täglich)
90+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
60+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
45+15 mg	15 mg

### *Dosisanpassung bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer nehmen, müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte aufgeteilte Dosis
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

Weitere Reduzierungen sind zu erwägen, wenn die Patienten die reduzierten Tolvaptan-Dosen nicht vertragen.

### *Ältere Patienten*

Zunehmendes Alter hat keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan. Jedoch ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei ADPKD-Patienten im Alter über 50 Jahren bisher noch nicht erwiesen.

### *Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <10 ml/min oder an Dialysepatienten durchgeführt. Das Risiko für Leberschäden bei Patienten mit stark verringerter Nierenfunktion (d. h. eGFR < 20) kann erhöht sein; diese Patienten sollten sorgfältig auf Hepatotoxizität überwacht werden. Es sind weniger Daten für Patienten im CKD-Stadium 3 als für Patienten in Stadium 1 oder 2 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

### *Patienten mit Leberfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung müssen Nutzen und Risiken der Behandlung mit Jinarc sorgsam abgewogen werden. Die Behandlung der Patienten muss vorsichtig erfolgen und die Leberenzymwerte müssen regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Jinarc darf bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten und/oder Anzeichen oder Symptomen von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen, nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Für Patienten mit leicht oder mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Tolvaptan wird für die pädiatrische Altersgruppe nicht empfohlen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erhöhte Leberenzyme und/oder Anzeichen oder Symptome von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen (siehe Abschnitt 4.4).
- Volumendepletion
- Hypernatriämie
- Patienten, die keinen Durst empfinden oder nicht auf Durstgefühl reagieren können
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Idiosynkratische Hepatotoxizität

Bei Einnahme von Tolvaptan sind idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie in seltenen Fällen ein gleichzeitiger Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts aufgetreten.

Bei einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an ADPKD-Patienten wurde eine Erhöhung (>3 x Obergrenze des Normalwerts [Upper Limit of Normal, ULN]) des ALT-Werts bei 4,4 % (42/958) der mit Tolvaptan behandelten Patienten und bei 1,0 % (5/484) der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet; eine Erhöhung (>3 x ULN) des AST-Werts wurde bei 3,1 % (30/958) der Tolvaptan-Patienten und 0,8 % (4/484) der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt. Zwei

(2/957, 0,2 %) dieser mit Tolvaptan behandelten Patienten sowie ein dritter Patient aus einer offenen Erweiterungsstudie wiesen erhöhte Leberenzymwerte ( $>3$  x ULN) mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts ( $>2$  x ULN) auf. Der Zeitraum des Einsetzens der hepatozellulären Schädigung (durch Anstieg des ALT-Werts auf  $>3$  x ULN) lag zwischen drei und 14 Monaten nach Einleitung der Behandlung. Diese Anstiege waren reversibel und der ALT-Wert ging innerhalb von einem bis vier Monaten auf  $<3$  x ULN zurück. Zwar waren diese gleichzeitigen Anstiege bei sofortigem Absetzen von Tolvaptan reversibel, doch haben sie das Potenzial für signifikante Leberschäden. Ähnliche Veränderungen in Verbindung mit anderen Arzneimitteln stehen im Zusammenhang mit dem Potenzial, irreversible und potenziell lebensbedrohliche Leberschädigungen zu verursachen.

**Die verschreibenden Ärzte müssen die nachstehenden Sicherheitsvorschriften vollständig einhalten.**

Zur Minderung des Risikos signifikanter und/oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung der hepatischen Transaminase- und Bilirubinwerte vor der Anwendung von Jinarc, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich. Die gleichzeitige Überwachung auf Symptome, die auf Leberschädigungen hinweisen können (wie Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Beschwerden im rechten Oberbauch, Erbrechen, Fieber, Ausschlag, Pruritus, dunkler Urin oder Ikterus), wird empfohlen.

Sollte ein Patient vor der Behandlungseinleitung anomale ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Werte aufweisen, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen erfüllen (siehe unten), ist die Anwendung von Tolvaptan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anomalen Ausgangswerten unter den Grenzen für ein dauerhaftes Absetzen kann die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung die potenziellen Gefahren überwiegt. Leberfunktionstests müssen in diesem Fall mit größerer Häufigkeit erfolgen. Es empfiehlt sich, den Rat eines Hepatologen einzuholen.

Während der ersten 18 Behandlungsmonate kann Jinarc nur an Patienten angewendet werden, deren Leberfunktion nach ärztlichem Befund eine Fortsetzung der Therapie erlaubt.

Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die auf eine Leberschädigung hinweisen, oder Feststellung anomal erhöhter ALT- oder AST-Werte während der Behandlung muss die Anwendung von Jinarc unterbrochen werden und es müssen so bald wie möglich Wiederholungstests, einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase (AP), durchgeführt werden (idealerweise innerhalb von 48-72 Stunden). Die Tests sind mit größerer Häufigkeit fortzuführen, bis die Symptome/Anzeichen/anomalen Laborwerte sich stabilisieren bzw. abklingen. Dann kann die Jinarc-Behandlung wieder aufgenommen werden.

Falls die ALT- und AST-Konzentrationen unter dem Dreifachen der Obergrenze des Normalwerts (ULN) bleiben, kann die Jinarc-Therapie vorsichtig mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, wobei häufige Überwachungen durchzuführen sind, da die Transaminasewerte sich bei manchen Patienten im weiteren Therapieverlauf zu stabilisieren scheinen.

Die derzeitige klinische Praxis legt nahe, dass die Jinarc-Therapie unterbrochen werden muss, wenn sich anhaltend erhöhte oder steigende Transaminasewerte bestätigen. Die dauerhafte Absetzung ist bei anhaltenden signifikanten Erhöhungen und/oder klinischen Symptomen einer Leberschädigung erforderlich.

Empfohlene Richtlinien für die dauerhafte Absetzung:

- ALT oder AST  $>8$  x ULN
- ALT oder AST  $>5$  x ULN für mehr als zwei Wochen
- ALT oder AST  $>3$  x ULN und (Gesamtbilirubin  $>2$  x ULN oder INR [International Normalized Ratio]  $>1,5$ )
- ALT oder AST  $>3$  x ULN mit anhaltenden Symptomen einer Leberschädigung, siehe oben.

### Zugang zu Wasser

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, z. B. Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen die Patienten Zugang zu Wasser (oder wasserhaltigen Flüssigkeiten) haben und in der Lage sein, ausreichende Mengen dieser Flüssigkeiten zu trinken (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen angewiesen werden, beim ersten Anzeichen für Durst Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten zu trinken, um übermäßigen Durst oder Dehydratation zu vermeiden.

Zusätzlich müssen die Patienten unabhängig vom Durstgefühl vor dem Zubettgehen ein bis zwei Gläser Flüssigkeit zu sich nehmen und bei jeder Nykturie-Episode in der Nacht erneut Flüssigkeit trinken.

### Dehydratation

Während der Einnahme von Tolvaptan muss der Volumenstatus der Patienten überwacht werden, weil die Behandlung mit Tolvaptan zu schwerer Dehydratation führen kann, welche einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörungen darstellt. Wenn Dehydratation festgestellt wird, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Aussetzen der Behandlung oder Reduzierung der Tolvaptan-Dosis und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Erkrankungen geboten, die eine angemessene Flüssigkeitszufuhr verhindern oder die ein erhöhtes Risiko von Flüssigkeitsverlust haben, z. B. bei Erbrechen oder Durchfall.

### *Harnabflussobstruktion*

Der Harnabgang muss sichergestellt sein. Patienten mit partieller Harnabflussbehinderung, beispielsweise Patienten mit Prostatahypertrophie oder Miktionsstörungen, weisen ein erhöhtes Risiko für akute Harnretention auf.

### Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus muss bei allen Patienten überwacht werden. Die Gabe von Tolvaptan führt zu starker Wasserdiurese (Aquarese) und kann Dehydratation sowie einen erhöhten Serumnatriumspiegel verursachen (siehe Abschnitt 4.8) und ist bei Patienten mit Hypernatriämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor und nach dem Behandlungsbeginn mit Tolvaptan müssen daher Serumkreatinin, Elektrolyte und Symptome einer Störung des Elektrolythaushalts (z. B. Schwindelgefühl, Ohnmacht, Palpitationen, Verwirrtheit, Schwäche, Gangunsicherheit, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Koma) untersucht werden, um Anzeichen einer Dehydratation zu überwachen.

Während einer Langzeitbehandlung sind die Elektrolytwerte mindestens alle drei Monate zu überwachen.

### Anomaler Serumnatriumspiegel

Vor der Behandlung bestehende Anomalien der Natriumwerte (Hyponatriämie oder Hypernatriämie) müssen vor der Einleitung der Tolvaptan-Therapie korrigiert werden.

### Anaphylaxie

Nach der Markteinführung wurden nach der Verabreichung von Tolvaptan sehr seltene Fälle von Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischem Schock und generalisiertem Ausschlag) berichtet. Diese Art von Reaktion trat nach der ersten Anwendung von Tolvaptan auf. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Tolvaptan sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Da Überempfindlichkeit eine Gegenanzeige ist (siehe Abschnitt 4.3), darf die Behandlung nach einer anaphylaktischen Reaktion oder anderen schweren allergischen Reaktionen nicht wieder aufgenommen werden.

### Lactose

Jinarc enthält Lactose als einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### Diabetes mellitus

Bei Diabetikern mit erhöhter Blutzuckerkonzentration (z. B. über 300 mg/dl) kann Pseudohyponatriämie auftreten. Diese Erkrankung ist vor und während der Behandlung mit Tolvaptan auszuschließen.

Tolvaptan kann Hyperglykämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Diabetikern, die mit Tolvaptan behandelt werden, eine vorsichtige Behandlung erforderlich. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes Typ II zu.

### Erhöhte Harnsäurewerte

Die Verringerung der Harnsäure-Clearance durch die Nieren ist eine bekannte Wirkung von Tolvaptan. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit ADPKD wurden bei Tolvaptan-Patienten mehr Fälle (6,2 %) von klinisch signifikant erhöhten Harnsäurewerten (über 10 mg/dl) berichtet als bei den mit Placebo behandelten Patienten (1,7 %). Gicht wurde als Nebenwirkung häufiger bei mit Tolvaptan behandelten Patienten (28/961, 2,9 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (7/483, 1,4 %), berichtet. Ferner wurde in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie die vermehrte Anwendung von Allopurinol und anderen Arzneimitteln gegen Gicht festgestellt. Die Wirkungen auf die Serumharnsäure sind den reversiblen hämodynamischen Veränderungen der Niere zuzuschreiben, die als Reaktion auf die Wirkung von Tolvaptan auf die Urin-Osmolalität auftreten, und können klinisch relevant sein. Jedoch waren die Fälle von erhöhten Harnsäurewerten und/oder Gicht nicht schwerwiegend und führten nicht zum Absetzen der Therapie in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie. Die Harnsäurekonzentration ist zu bestimmen, bevor die Jinarc-Therapie begonnen wird, und wenn dies auf der Grundlage von Symptomen während der Behandlung indiziert ist.

### Wirkung von Tolvaptan auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Eine reversible Reduzierung der GFR wurde in Studien mit ADPKD bei Einleitung der Tolvaptan-Behandlung beobachtet.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan

#### *CYP3A-Hemmer*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mittelstarke (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Darunavir/Ritonavir, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil) oder starke (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) CYP3A-Hemmer sind, erhöht die Tolvaptan-Konzentration. Die gleichzeitige Gabe von Tolvaptan und Ketoconazol bewirkte einen 440%igen Anstieg der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (AUC) und einen 248%igen Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Tolvaptan.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tolvaptan und Grapefruitsaft, einem mittelstarken bis starken CYP3A-Hemmer, verdoppelte sich die Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) von Tolvaptan.

Während der Einnahme mittelstarker bis starker CYP3A-Hemmer wird empfohlen, die Tolvaptan-Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die mit mittelstarken oder starken CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, ist äußerste Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Inhibitoren häufiger als einmal pro Tag eingenommen werden.

#### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die potente CYP3A-Induktoren sind (z. B. Rifampicin), verringert die Tolvaptan-Konzentration und -Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe von Tolvaptan und Rifampicin gehen  $C_{max}$  und AUC für Tolvaptan um ca. 85 % zurück. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskraut) zu vermeiden.

*Gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen*

Aus kontrollierten Studien mit gleichzeitiger Anwendung von Tolvaptan und hypertoner Kochsalzlösung, oralen Natriumformulierungen und Arzneimitteln, welche die Natriumkonzentration im Serum erhöhen, liegen keine Erkenntnisse vor. Arzneimittel mit einem hohen Natriumgehalt, z. B. analgetische Brausepräparate und bestimmte natriumhaltige Mittel gegen Dyspepsie, können ebenfalls die Natriumkonzentration im Serum erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, kann das Risiko für Hybernatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4) und wird daher nicht empfohlen.

#### *Diuretika*

Es wurden keine umfangreichen Studien mit Tolvaptan in Kombination mit Diuretika bei ADPKD durchgeführt. Obwohl die gleichzeitige Anwendung von Tolvaptan mit Schleifen- und Thiaziddiuretika keine synergistische oder additive Wirkung zu haben scheint, kann jede Arzneimittelklasse potentiell zu schwerer Dehydratation führen, was einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt. Bei Hinweisen auf Dehydratation oder Nierenfunktionsstörung sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, z. B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und/oder der Diuretika und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Andere mögliche Ursachen der Nierenfunktionsstörung oder Dehydratation müssen beurteilt und behandelt werden.

#### Wirkung von Tolvaptan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

##### *CYP3A-Substrate*

Bei gesunden Probanden hatte Tolvaptan, ein CYP3A-Substrat, keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen einiger anderer CYP3A-Substrate (z. B. Warfarin oder Amiodaron). Tolvaptan erhöhte den Plasmaspiegel von Lovastatin um das 1,3- bis 1,5-fache. Obwohl dieser Anstieg keine klinische Relevanz hat, weist er darauf hin, dass Tolvaptan die Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten potentiell erhöhen kann.

##### *Transporter-Substrate*

*In-Vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Tolvaptan ein Substrat und kompetitiver Hemmer von P-Glykoprotein ist (P-gp). *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Tolvaptan oder dessen oxobutyrat-Metaboliten das Potenzial haben, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP und OCT1-Transporter zu hemmen.

Die Steady-State-Konzentrationen von Digoxin waren bei gleichzeitiger Verabreichung mit mehreren Tolvaptan-Dosen von 60 mg täglich erhöht (1,3-facher Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration [ $C_{max}$ ] und 1,2-facher Anstieg der Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve im Verlauf des Dosierintervalls [ $AUC_T$ ]). Bei Patienten, die Digoxin oder andere P-gp-Substrate mit enger therapeutischer Wirkung (z. B. Dabigatran) erhalten, ist deshalb bei Behandlung mit Tolvaptan Vorsicht geboten, und sie sollten auf übermäßige Wirkungen untersucht werden.

Statine, die häufig in der Tolvaptan-Phase-3-Pivot-Studie verwendet wurden (z. B. Rosuvastatin und Pitavastatin) sind OATP1B1- oder OATP1B3-Substrate; während der Phase-3-Pivot-Studie für Tolvaptan wurde jedoch bei ADPKD kein Unterschied im UE-Profil beobachtet.

Wenn OATP1B1- und OATP1B3-Substrate (z. B. Statine wie Rosuvastatin und Pitavastatin), OAT3-Substrate (z. B. Methotrexat, Ciprofloxacin), BCRP-Substrate (z. B. Sulfasalazin) oder OCT1-Substrate (z. B. Metformin) gleichzeitig mit Tolvaptan angewendet werden, muss dabei vorsichtig vorgegangen werden und die Patienten müssen auf übermäßige Wirkungen dieser Arzneimittel untersucht werden.

##### *Diuretika oder nicht diuretische Antihypertensiva*

In den Studien mit ADPKD wurden keine Routinemessungen des Blutdrucks im Stehen durchgeführt. Daher kann das Risiko von Orthostasesyndrom/lageabhängiger Hypotonie aufgrund einer pharmakodynamischen Wechselwirkung mit Tolvaptan nicht ausgeschlossen werden.

#### *Gleichzeitige Verabreichung mit Vasopressin-Analoga*

Zusätzlich zu seiner aquaretischen Wirkung auf die Nieren kann Tolvaptan vaskuläre Vasopressin-V2-Rezeptoren unterdrücken, die an der Freisetzung von Gerinnungsfaktoren (z. B. Von-Willebrand-Faktor) aus den Endothelzellen beteiligt sind. Deshalb kann bei Patienten, die solche Analoga zur Prävention oder Kontrolle von Blutungen erhalten, durch gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan die Wirkung von Vasopressin-Analoga wie Desmopressin abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Gabe von Jinarc und Vasopressin-Analoga wird nicht empfohlen.

#### *Tabak- und Alkoholkonsum*

Die Daten zu Tabak- oder Alkoholkonsum in ADPKD-Studien sind zu beschränkt, um mögliche Wechselwirkungen von Tabak oder Alkohol auf die Wirksamkeit und Sicherheit der ADPKD-Behandlung mit Tolvaptan zu bestimmen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Tolvaptan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Jinarc zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Jinarc darf in der Schwangerschaft nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolvaptan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Tolvaptan in die Muttermilch übergeht.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Jinarc ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Jinarc hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen eines Fahrzeugs oder bei der Bedienung von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel, Asthenie oder Ermüdung auftreten können.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die pharmakodynamisch vorhersagbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie. Sie treten jeweils bei ca. 55 %, 38 %, 29 % und 23% der Patienten auf. Darüber hinaus sind bei Einnahme von Tolvaptan idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie seltene Fälle von gleichzeitigem Anstieg der Gesamtbilirubin-Werte aufgetreten.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan bei der Indikation ADPKD beruht auf einer klinischen Studiendatenbank mit 1444 behandelten Patienten (961 mit Tolvaptan behandelte, 483 mit Placebo behandelte Patienten) und entspricht der Pharmakologie des Wirkstoffs. Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tolvaptan, die in klinischen ADPKD-Studien ermittelt wurden, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen entsprechen sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Polydipsie Häufig: Dehydratation, Hypermatriämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Herzerkrankungen	Häufig: Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Diarrhoe, Mundtrockenheit Häufig: Aufgetriebener Bauch, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Anomale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Ausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig: Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig: Nykturie, Pollakisurie, Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Ermüdung, Durst Häufig: Asthenie
Untersuchungen	Häufig: Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Gewichtsverlust Selten: Erhöhtes Bilirubin

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zur Minderung des Risikos signifikanter oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung von hepatischen Transaminase-Werten vor der Anwendung von Jincor, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen stehen mit Wasserverlust in Verbindung. Deshalb ist es äußerst wichtig, dass die Patienten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sind, Flüssigkeiten in ausreichender Menge zu trinken. Der Volumenstatus der Tolvaptan einnehmenden Patienten muss überwacht werden, um Dehydratation vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Nach dem Inverkehrbringen

Folgende Nebenwirkungen wurden nach dem Inverkehrbringen während der Überwachung von Tolvaptan mit Zulassung für andere Indikationen gemeldet.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock, generalisierter Ausschlag

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Orale Einzeldosen bis zu 480 mg (vierfache empfohlene Tageshöchstdosis) und mehrfache Dosen bis zu 300 mg einmal täglich für 5 Tage wurden in Studien an gesunden Probanden gut vertragen. Es gibt kein spezielles Gegenmittel für eine Vergiftung mit Tolvaptan. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzeichen und Symptome einer akuten Überdosis denen einer übermäßigen pharmakologischen Wirkung entsprechen: Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, Polyurie, Durst und Dehydratation/Hypovolämie.

Bei Ratten und Hunden wurde nach Verabreichung von oralen Einzeldosen von 2.000 mg/kg (maximal mögliche Dosis) keine Mortalität beobachtet. Eine orale Einzeldosis von 2.000 mg/kg war bei Mäusen tödlich und die Toxizitätssymptome der betroffenen Mäuse umfassten verminderte lokomotorische Aktivität, torkelnden Gang, Tremor und Hypothermie.

Bei Patienten, die vermutlich eine Tolvaptan-Überdosis genommen haben, wird eine Untersuchung der Vitalzeichen, Elektrolytkonzentrationen, des Flüssigkeitsstatus und ein EKG empfohlen. Bis zum Abklingen der Wasserdiurese (Aquarese) müssen Wasser und/oder Elektrolyte ausreichend zugeführt werden. Eine Dialyse zur Beseitigung von Tolvaptan ist aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität an menschliches Plasmaprotein (>98 %) möglicherweise nicht wirksam.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Tolvaptan ist ein Vasopressin-Antagonist, der speziell die Bindung von Arginin-Vasopressin (AVP) an die V2-Rezeptoren der distalen Bereiche des Nephrons blockiert. Die Affinität von Tolvaptan für den humanen V2-Rezeptor ist 1,8 Mal größer als die von nativem AVP.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Tolvaptan wurden bei gesunden Probanden und ADPKD-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im CKD-Stadium 1 bis 4 bestimmt. Die Wirkungen auf die freie Wasser-Clearance und das Urinvolumen zeigen sich bei allen CKD-Stadien, wobei eine geringere Wirkung bei den späteren Stadien beobachtet wurde, was mit der abnehmenden Zahl vollständig funktionierender Nephronen übereinstimmt. Akute Verringerungen des mittleren Nierengesamtvolumens wurden auch nach dreiwöchiger Therapie in allen CKD-Stadien beobachtet, wobei die Spanne von -4,6 % bei CKD-Stadium 1 bis -1,9 % bei CKD-Stadium 4 reichte.

Der Schwerpunkt des klinischen Programms für die Entwicklung von Tolvaptan-Tabletten zur Behandlung von ADPKD ist eine einzelne multinationale, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie, bei der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit oraler aufgeteilter Tolvaptan-Dosierungen (Titration von 60 mg/Tag bis 120 mg/Tag) bei 1445 erwachsenen ADPKD-Patienten mit Placebo verglichen wurde. Insgesamt 14 klinische Studien mit Tolvaptan zur Unterstützung der ADPKD-Indikation wurden weltweit abgeschlossen, darunter acht Studien in den USA, eine in den Niederlanden, drei in Japan, eine in Korea und die multinationale Phase-3-Pivotstudie.

An der Phase-3-Pivotstudie (TEMPO 3:4, 156-04-251) nahmen Teilnehmer aus 129 Prüfzentren in Nord- und Südamerika, Japan, Europa und anderen Ländern teil. Die primäre Zielsetzung dieser Studie bestand in der Bewertung der langfristigen Wirksamkeit bei ADPKD durch die Änderungsrate (%) des Gesamtnierenvolumens bei mit Tolvaptan behandelten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Teilnehmern. In dieser Studie wurden insgesamt 1445 erwachsene Patienten (im Alter von 18-50 Jahren) mit Anzeichen von rasch fortschreitender ADPKD im Frühstadium (entsprechend den modifizierten Ravine-Kriterien, Gesamtnierenvolumen (TKV)  $\geq 750$  ml, geschätzte Creatinin-Clearance  $\geq 60$  ml/min) im Verhältnis 2:1 in die Behandlung mit Tolvaptan oder Placebo randomisiert. Die Patienten wurden bis zu drei Jahre lang behandelt. Die Gruppen mit Tolvaptan (N=961) und Placebo (N=484) wurden geschlechtsspezifisch angeglichen und das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre. Nach den Einschlusskriterien wurden Patienten identifiziert, bei denen bei Behandlungsbeginn eine frühe Krankheitsprogression vorlag. Bei Behandlungsbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI), bei 79 % lag Hypertonie vor und das mittlere Gesamtnierenvolumen betrug 1692 ml (größenbereinigt 972 ml/m). Etwa 35 % der Patienten befanden sich im CKD-Stadium 1, 48 % im CKD-Stadium 2 und 17 % im CKD-Stadium 3 (eGFR/CKD-EPI). Diese Kriterien waren hilfreich, um der Studienpopulation Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung hinzuzufügen. Die Analyse von Teilgruppen auf Basis von Stratifizierungskriterien (Alter, Gesamtnierenvolumen, GFR, Albuminurie, Hypertonie) ließ hingegen darauf schließen, dass das Vorliegen solcher Risikofaktoren in jüngeren Altersgruppen eine raschere Progression der Krankheit prognostiziert.

Die Ergebnisse des primären Endpunkts, die Änderungsrate des Gesamtnierenvolumens der in die Tolvaptan-Gruppe randomisierten Teilnehmer (als Prozentsatz normalisiert) gegenüber der Änderungsrate bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern, waren statistisch hoch signifikant. Die Anstiegsrate des Gesamtnierenvolumens über drei Jahre war signifikant geringer bei den mit Tolvaptan behandelten Teilnehmern als bei den Teilnehmern, die Placebo erhielten: jeweils 2,80 % pro Jahr gegenüber 5,51 % pro Jahr (Verhältnis des geometrischen Mittels 0,974; 95 % KI 0,969 bis 0,980;  $p < 0,0001$ ).

Die vorgegebenen sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet. Der sekundäre kombinierte Hauptendpunkt (ADPKD-Progression) war die Zeit bis zu verschiedenen klinischen Progressionsereignissen:

- 1) abnehmende Nierenfunktion (definiert als anhaltende [über mindestens zwei Wochen reproduzierte] 25%ige Verringerung des reziproken Serumkreatinin-Werts während der Behandlung [vom Ende der Titration bis zum letzten Besuch während der Behandlungsphase])
- 2) medizinisch signifikante Nierenschmerzen (definiert als Zustand, der eine Krankschreibung, Reserveanalgetika, narkotische und antinozizeptive, radiologische oder chirurgische Verfahren erfordert)
- 3) zunehmende Hypertonie
- 4) zunehmende Albuminurie

Die relative Rate der Ereignisse in Verbindung mit ADPKD wurde bei den mit Tolvaptan behandelten Patienten um 13,5 % gesenkt (Hazardrate, 0,87; 95 % KI, 0,78 bis 0,97;  $p=0,0095$ ).

Das Ergebnis des sekundären kombinierten Hauptendpunkts wird vor allem den Auswirkungen der abnehmenden Nierenfunktion und den medizinisch signifikanten Nierenschmerzen zugeschrieben. Die Ereignisse bezüglich der Nierenfunktion hatten bei Tolvaptan eine 61,4 % geringere Wahrscheinlichkeit als bei Placebo (Hazardrate, 0,39; 95 % KI, 0,26 bis 0,57; nominal  $p < 0,0001$ ), während die Ereignisse bezüglich Nierenschmerzen bei mit Tolvaptan behandelten Patienten eine 35,8 % geringere Wahrscheinlichkeit aufwiesen (Hazardrate, 0,64; 95 % KI, 0,47 bis 0,89; nominal  $p=0,007$ ). Dagegen hatte Tolvaptan keine Wirkung auf das Fortschreiten von Hypertonie oder Albuminurie.

Zurzeit liegen keine Daten vor, die zeigen ob die Langzeittherapie mit Jinarc die Rate des Nierenfunktionsverlust verlangsamt und den klinischen Ausgang von ADPKD beeinflusst, einschließlich des verzögerten Einsetzens von terminaler Nierenerkrankung.

Es fand keine Genotypisierung der Patienten zur Aufteilung in ADPKD Typ 1 und 2 statt und es ist nicht bekannt, ob die Wirksamkeit von Jinarc in diesen Teilgruppen vergleichbar ist.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tolvaptan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von polyzystischer Nierenerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

Nach oraler Verabreichung wird Tolvaptan schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen ca. zwei Stunden nach Verabreichung erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolvaptan beträgt ca. 56 %.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die Spitzenkonzentrationen von Tolvaptan bis zu 2-fach, ohne jedoch die AUC zu verändern. Auch wenn die klinische Relevanz dieser Feststellung nicht bekannt ist, sollte die Morgendosis nüchtern eingenommen werden, um nicht unnötig das Risiko einer Steigerung der maximalen Konzentration zu vergrößern (siehe Abschnitt 4.2).

Nach oralen Einzeldosen von  $\geq 300$  mg scheinen die Spitzenplasmakonzentrationen ein Plateau zu erreichen, das möglicherweise auf eine Sättigung der Absorption zurückzuführen ist. Tolvaptan bindet reversibel (98 %) an Plasmaproteine.

### Biotransformation und Elimination

Tolvaptan wird umfassend in der Leber fast ausschließlich von CYP3A verstoffwechselt. Tolvaptan ist ein schwaches CYP3A4-Substrat und scheint keine hemmende Wirkung zu haben.

In-Vitro-Studien gaben Hinweis darauf, dass Tolvaptan keine hemmende Wirkung auf CYP3A hat. Vierzehn Metabolite wurden in Plasma, Urin und Fäzes identifiziert, wobei alle außer einem von CYP3A verstoffwechselt wurden. Nur der Metabolit Oxybuttersäure ist mit einer Konzentration von über 10 % der Gesamtradioaktivität im Plasma vorhanden. Alle anderen sind in geringeren Konzentrationen als Tolvaptan vorhanden.

Die Metabolite von Tolvaptan tragen wenig bzw. gar nicht zur pharmakologischen Wirkung von Tolvaptan bei. Alle Metabolite verfügen über keine oder schwache Wirkung als Antagonist für humane V2-Rezeptoren, wenn man mit Tolvaptan vergleicht. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. acht Stunden und Steady-State-Konzentrationen von Tolvaptan werden nach der ersten Dosis erreicht.

Weniger als 1 % des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Versuche mit radioaktiv markiertem Tolvaptan zeigten, dass sich 40 % der Radioaktivität im Urin wiederfand, während 59 % sich in den Fäzes wiederfand, wo unverändertes Tolvaptan 32 % der Radioaktivität ausmachte. Tolvaptan ist nur eine untergeordnete Komponente im Plasma (3 %).

### Linearität

Nach oralen Einzeldosen stiegen die  $C_{\max}$ -Werte von 30 bis 240 mg weniger als dosisproportional und erreichten ein Plateau bei Dosen von 240 bis 480 mg. Die AUC steigt linear.

Nach mehreren Dosen von 300 mg einmal täglich war die Tolvaptan-Konzentration verglichen mit einer Dosis von 30 mg nur 6,4-fach erhöht. Bei ADPKD-Patienten, die aufgeteilte Dosierungen von 30, 60 und 120 mg/Tag erhalten, steigt die Tolvaptan-Konzentration (AUC) linear.

### Pharmakokinetik in speziellen Gruppen

Die Clearance von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst.

Die Wirkung einer leicht oder mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan wurde an 87 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedenen Ursprungs untersucht. Für Dosen im Bereich von 5 bis 60 mg wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Clearance beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) liegen nur in sehr begrenztem Umfang Informationen vor.

In einer Analyse zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit hepatischem Ödem waren die AUC-Werte von Tolvaptan bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) und leichter oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse A und B) Leberinsuffizienz 3,1 bzw. 2,3 Mal so hoch wie bei gesunden Probanden.

In einer Populationspharmakokinetik-Analyse bei Patienten mit ADPKD waren die Tolvaptan-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht, während die Nierenfunktion unter eine eGFR von 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zurückging. Ein Rückgang der eGFR<sub>CKD-EPI</sub> von 72,2 auf 9,79 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ging einher mit einer 32%igen Verringerung der Gesamtkörper-Clearance.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Kaninchen, die 1.000 mg/kg/Tag erhielten (7,5-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag auf AUC-Basis), wurde Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen, die 300 mg/kg/Tag erhielten (ungefähr 1,25- bis 2,65-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag, auf AUC-Basis), wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

In einer peri- und postnatalen Studie an Ratten wurden bei der hohen Dosis von 1.000 mg/kg/Tag verzögerte Ossifikation und verringertes Körpergewicht der Jungtiere beobachtet.

Zwei Fertilitätsstudien an Ratten zeigten Auswirkungen auf die Elterngeneration (reduzierte Nahrungsaufnahme und reduzierte Zunahme des Körpergewichts, Speichelfluss), aber Tolvaptan beeinträchtigte weder die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen Tieren, noch wurden Auswirkungen auf die Föten festgestellt. Bei weiblichen Tieren wurden in beiden Studien anomale Östruszyklen beobachtet.

Der NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level, höchste Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) für Auswirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Tieren (100 mg/kg/Tag) betrug etwa das 8-Fache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 120 mg/Tag basierend auf mg/m<sup>2</sup>.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Hyprolose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristalline Cellulose  
Indigocarmin-Aluminiumsalz

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

14 Tabletten in 1 PVC-/ALU-Blisterstreifen im Heftchen mit 7 x 15 mg und 7 x 45 mg Tabletten  
28 Tabletten in 2 PVC-/ALU-Blisterstreifen im Heftchen mit 7 x 15 mg und 7 x 45 mg Tabletten  
56 Tabletten in 4 PVC-/ALU-Blisterstreifen im Heftchen mit 7 x 15 mg und 7 x 45 mg Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framework Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1000/005-007

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jinarc 30 mg Tabletten  
Jinarc 60 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.

Jede 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.  
Jede 60 mg Tablette enthält 60 mg Tolvaptan.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 30 mg Tablette enthält ca. 70 mg Lactose (als Monohydrat).  
Jede 60 mg Tablette enthält ca. 16 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

30 mg Tablette: blau, rund (Durchmesser: 8 mm), flach-konvex, mit Prägung „OTSUKA“ und „30“ auf einer Seite.

60 mg Tablette: blau, modifiziert-rechteckig (lange Achse 9,9 mm, kurze Achse 5,6 mm), flach-konvex, mit Prägung „OTSUKA“ und „60“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Jinarc wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tolvaptan muss unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von ADPKD und vollständiger Kenntnis der Risiken der Tolvaptan-Therapie, einschließlich der Hepatotoxizität und Überwachungsanforderungen, eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Dosierung

Jinarc wird mit einer auf zwei tägliche Gaben aufgeteilten Dosierung von entweder 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg oder 90 mg + 30 mg angewendet. Die Morgendosis muss mindestens 30 Minuten vor der Morgenmahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen

mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen. Gemäß dieser aufgeteilten Dosierung beträgt die Tagesgesamtdosis entweder 60, 90 oder 120 mg.

#### *Dosistitration*

Die Eingangsdosis beträgt 60 mg Tolvaptan pro Tag, aufgeteilt in Dosen von 45 mg + 15 mg (45 mg werden nach dem Aufwachen vor dem Frühstück und 15 mg acht Stunden später eingenommen). Die Eingangsdosis wird auftitriert auf eine geteilte Dosierung von 90 mg Tolvaptan (60 mg + 30 mg) pro Tag und anschließend auf eine geteilte Zieldosierung von 120 mg Tolvaptan (90 mg + 30 mg) pro Tag, sofern verträglich. Zwischen den Titrationen müssen mindestens wöchentliche Intervalle liegen. Die Dosistitration muss vorsichtig durchgeführt werden, um eine schlechte Verträglichkeit der hohen Dosen durch zu schnelle Aufdosierung zu verhindern. Je nach Verträglichkeit können die Patienten auf niedrigere Dosen abdosiert werden. Die Patienten müssen auf Dauer die höchste verträgliche Tolvaptan-Dosis erhalten.

Das Ziel dieser Dosistitration besteht darin, die Aktivität von Vasopressin am V<sub>2</sub>-Rezeptor in der Niere so vollständig und konstant wie möglich zu hemmen und gleichzeitig einen akzeptablen Flüssigkeitshaushalt aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.4). Messungen der Urin-Osmolalität werden empfohlen, um die Angemessenheit der Vasopressin-Hemmung zu überwachen. Eine regelmäßige Überwachung der Plasma-Osmolalität oder des Serum-Natriums (zur Berechnung der Plasma-Osmolarität) und/oder des Körpergewichts sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer sekundären Dehydrierung durch die aquaretischen Wirkungen von Tolvaptan bei unzureichender Wasseraufnahme des Patienten zu überwachen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jinarc wurde bisher bei CKD-Stadium 5 nicht hinreichend untersucht und die Tolvaptan-Behandlung sollte deshalb ausgesetzt werden, wenn die Niereninsuffizienz fortschreitet und CKD-Stadium 5 erreicht.

Die Morgendosis Jinarc muss mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen.

Die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Fähigkeit zu Trinken oder der Zugang zu Wasser eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 4.4). Tolvaptan darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen angewiesen werden, Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten in ausreichenden Mengen zu trinken (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Dosisanpassung bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer nehmen (siehe Abschnitt 4.5), müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte Dosis (einmal täglich)
90+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
60+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
45+15 mg	15 mg

#### *Dosisanpassung bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer nehmen, müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte aufgeteilte Dosis
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

Weitere Reduzierungen sind zu erwägen, wenn die Patienten die reduzierten Tolvaptan-Dosen nicht vertragen.

#### *Ältere Patienten*

Zunehmendes Alter hat keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan. Jedoch ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei ADPKD-Patienten im Alter über 50 Jahren bisher noch nicht erwiesen.

#### *Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <10 ml/min oder an Dialysepatienten durchgeführt. Das Risiko für Leberschäden bei Patienten mit stark verringerter Nierenfunktion (d. h. eGFR < 20) kann erhöht sein; diese Patienten sollten sorgfältig auf Hepatotoxizität überwacht werden. Es sind weniger Daten für Patienten im CKD-Stadium 3 als für Patienten in Stadium 1 oder 2 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Patienten mit Leberfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung müssen Nutzen und Risiken der Behandlung mit Jinarc sorgsam abgewogen werden. Die Behandlung der Patienten muss vorsichtig erfolgen und die Leberenzymwerte müssen regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Jinarc darf bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten und/oder Anzeichen oder Symptomen von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen, nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Für Patienten mit leicht oder mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Tolvaptan wird für die pädiatrische Altersgruppe nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erhöhte Leberenzyme und/oder Anzeichen oder Symptome von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen (siehe Abschnitt 4.4).
- Volumendepletion
- Hybernatriämie
- Patienten, die keinen Durst empfinden oder nicht auf Durstgefühl reagieren können
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Idiosynkratische Hepatotoxizität

Bei Einnahme von Tolvaptan sind idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie in seltenen Fällen ein gleichzeitiger Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts aufgetreten.

Bei einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an ADPKD-Patienten wurde eine Erhöhung (>3 x Obergrenze des Normalwerts [Upper Limit of Normal, ULN]) des ALT-Werts bei 4,4 %

(42/958) der mit Tolvaptan behandelten Patienten und bei 1,0 % (5/484) der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet; eine Erhöhung ( $>3$  x ULN) des AST-Werts wurde bei 3,1 % (30/958) der Tolvaptan-Patienten und 0,8 % (4/484) der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt. Zwei (2/957, 0,2 %) dieser mit Tolvaptan behandelten Patienten sowie ein dritter Patient aus einer offenen Erweiterungsstudie wiesen erhöhte Leberenzymwerte ( $>3$  x ULN) mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts ( $>2$  x ULN) auf. Der Zeitraum des Einsetzens der hepatozellulären Schädigung (durch Anstieg des ALT-Werts auf  $>3$  x ULN) lag zwischen drei und 14 Monaten nach Einleitung der Behandlung. Diese Anstiege waren reversibel und der ALT-Wert ging innerhalb von einem bis vier Monaten auf  $<3$  x ULN zurück. Zwar waren diese gleichzeitigen Anstiege bei sofortigem Absetzen von Tolvaptan reversibel, doch haben sie das Potenzial für signifikante Leberschäden. Ähnliche Veränderungen in Verbindung mit anderen Arzneimitteln stehen im Zusammenhang mit dem Potenzial, irreversible und potenziell lebensbedrohliche Leberschädigungen zu verursachen.

**Die verschreibenden Ärzte müssen die nachstehenden Sicherheitsvorschriften vollständig einhalten.**

Zur Minderung des Risikos signifikanter und/oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung der hepatischen Transaminase- und Bilirubinwerte vor der Anwendung von Jinarc, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich. Die gleichzeitige Überwachung auf Symptome, die auf Leberschädigungen hinweisen können (wie Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Beschwerden im rechten Oberbauch, Erbrechen, Fieber, Ausschlag, Pruritus, dunkler Urin oder Ikterus), wird empfohlen.

Sollte ein Patient vor der Behandlungseinleitung anomale ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Werte aufweisen, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen erfüllen (siehe unten), ist die Anwendung von Tolvaptan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anomalen Ausgangswerten unter den Grenzen für ein dauerhaftes Absetzen kann die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung die potenziellen Gefahren überwiegt. Leberfunktionstests müssen in diesem Fall mit größerer Häufigkeit erfolgen. Es empfiehlt sich, den Rat eines Hepatologen einzuholen.

Während der ersten 18 Behandlungsmonate kann Jinarc nur an Patienten angewendet werden, deren Leberfunktion nach ärztlichem Befund eine Fortsetzung der Therapie erlaubt.

Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die auf eine Leberschädigung hinweisen, oder Feststellung anomal erhöhter ALT- oder AST-Werte während der Behandlung muss die Anwendung von Jinarc unterbrochen werden und es müssen so bald wie möglich Wiederholungstests, einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase (AP), durchgeführt werden (idealerweise innerhalb von 48-72 Stunden). Die Tests sind mit größerer Häufigkeit fortzuführen, bis die Symptome/Anzeichen/anomalen Laborwerte sich stabilisieren bzw. abklingen. Dann kann die Jinarc-Behandlung wieder aufgenommen werden.

Falls die ALT- und AST-Konzentrationen unter dem Dreifachen der Obergrenze des Normalwerts (ULN) bleiben, kann die Jinarc-Therapie vorsichtig mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, wobei häufige Überwachungen durchzuführen sind, da die Transaminasewerte sich bei manchen Patienten im weiteren Therapieverlauf zu stabilisieren scheinen.

Die derzeitige klinische Praxis legt nahe, dass die Jinarc-Therapie unterbrochen werden muss, wenn sich anhaltend erhöhte oder steigende Transaminasewerte bestätigen. Die dauerhafte Absetzung ist bei anhaltenden signifikanten Erhöhungen und/oder klinischen Symptomen einer Leberschädigung erforderlich.

Empfohlene Richtlinien für die dauerhafte Absetzung:

- ALT oder AST  $>8$  x ULN
- ALT oder AST  $>5$  x ULN für mehr als zwei Wochen

- ALT oder AST  $>3$  x ULN und (Gesamtbilirubin  $>2$  x ULN oder INR [International Normalized Ratio]  $>1,5$ )
- ALT oder AST  $>3$  x ULN mit anhaltenden Symptomen einer Leberschädigung, siehe oben.

#### Zugang zu Wasser

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, z. B. Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen die Patienten Zugang zu Wasser (oder wasserhaltigen Flüssigkeiten) haben und in der Lage sein, ausreichende Mengen dieser Flüssigkeiten zu trinken (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen angewiesen werden, beim ersten Anzeichen für Durst Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten zu trinken, um übermäßigen Durst oder Dehydratation zu vermeiden.

Zusätzlich müssen die Patienten unabhängig vom Durstgefühl vor dem Zubettgehen ein bis zwei Gläser Flüssigkeit zu sich nehmen und bei jeder Nykturie-Episode in der Nacht erneut Flüssigkeit trinken.

#### Dehydratation

Während der Einnahme von Tolvaptan muss der Volumenstatus der Patienten überwacht werden, weil die Behandlung mit Tolvaptan zu schwerer Dehydratation führen kann, welche einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörungen darstellt. Wenn Dehydratation festgestellt wird, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Aussetzen der Behandlung oder Reduzierung der Tolvaptan-Dosis und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Erkrankungen geboten, die eine angemessene Flüssigkeitszufuhr verhindern oder die ein erhöhtes Risiko von Flüssigkeitsverlust haben, z. B. bei Erbrechen oder Durchfall.

#### Harnabflussobstruktion

Der Harnabgang muss sichergestellt sein. Patienten mit partieller Harnabflussbehinderung, beispielsweise Patienten mit Prostatahypertrophie oder Miktionstörungen, weisen ein erhöhtes Risiko für akute Harnretention auf.

#### Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus muss bei allen Patienten überwacht werden. Die Gabe von Tolvaptan führt zu starker Wasserdiurese (Aquarese) und kann Dehydratation sowie einen erhöhten Serumnatriumspiegel verursachen (siehe Abschnitt 4.8) und ist bei Patienten mit Hypernatriämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor und nach dem Behandlungsbeginn mit Tolvaptan müssen daher Serumkreatinin, Elektrolyte und Symptome einer Störung des Elektrolythaushalts (z. B. Schwindelgefühl, Ohnmacht, Palpitationen, Verwirrtheit, Schwäche, Gangunsicherheit, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Koma) untersucht werden, um Anzeichen einer Dehydratation zu überwachen.

Während einer Langzeitbehandlung sind die Elektrolytwerte mindestens alle drei Monate zu überwachen.

#### Anomaler Serumnatriumspiegel

Vor der Behandlung bestehende Anomalien der Natriumwerte (Hyponatriämie oder Hypernatriämie) müssen vor der Einleitung der Tolvaptan-Therapie korrigiert werden.

#### Anaphylaxie

Nach der Markteinführung wurden nach der Verabreichung von Tolvaptan sehr seltene Fälle von Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischem Schock und generalisiertem Ausschlag) berichtet. Diese Art von Reaktion trat nach der ersten Anwendung von Tolvaptan auf. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Tolvaptan sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Da Überempfindlichkeit eine Gegenanzeige ist (siehe Abschnitt 4.3), darf die Behandlung nach einer anaphylaktischen Reaktion oder anderen schweren allergischen Reaktionen nicht wieder aufgenommen werden.

### Lactose

Jinarc enthält Lactose als einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### Diabetes mellitus

Bei Diabetikern mit erhöhter Blutzuckerkonzentration (z. B. über 300 mg/dl) kann Pseudohyponatriämie auftreten. Diese Erkrankung ist vor und während der Behandlung mit Tolvaptan auszuschließen.

Tolvaptan kann Hyperglykämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Diabetikern, die mit Tolvaptan behandelt werden, eine vorsichtige Behandlung erforderlich. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes Typ II zu.

### Erhöhte Harnsäurewerte

Die Verringerung der Harnsäure-Clearance durch die Nieren ist eine bekannte Wirkung von Tolvaptan. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit ADPKD wurden bei Tolvaptan-Patienten mehr Fälle (6,2 %) von klinisch signifikant erhöhten Harnsäurewerten (über 10 mg/dl) berichtet als bei den mit Placebo behandelten Patienten (1,7 %). Gicht wurde als Nebenwirkung häufiger bei mit Tolvaptan behandelten Patienten (28/961, 2,9 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (7/483, 1,4 %), berichtet. Ferner wurde in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie die vermehrte Anwendung von Allopurinol und anderen Arzneimitteln gegen Gicht festgestellt. Die Wirkungen auf die Serumharnsäure sind den reversiblen hämodynamischen Veränderungen der Niere zuzuschreiben, die als Reaktion auf die Wirkung von Tolvaptan auf die Urin-Osmolalität auftreten, und können klinisch relevant sein. Jedoch waren die Fälle von erhöhten Harnsäurewerten und/oder Gicht nicht schwerwiegend und führten nicht zum Absetzen der Therapie in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie. Die Harnsäurekonzentration ist zu bestimmen, bevor die Jinarc-Therapie begonnen wird, und wenn dies auf der Grundlage von Symptomen während der Behandlung indiziert ist.

### Wirkung von Tolvaptan auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Eine reversible Reduzierung der GFR wurde in Studien mit ADPKD bei Einleitung der Tolvaptan-Behandlung beobachtet.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan

#### *CYP3A-Hemmer*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mittelstarke (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Darunavir/Ritonavir, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil) oder starke (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) CYP3A-Hemmer sind, erhöht die Tolvaptan-Konzentration. Die gleichzeitige Gabe von Tolvaptan und Ketoconazol bewirkte einen 440%igen Anstieg der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (AUC) und einen 248%igen Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) von Tolvaptan.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tolvaptan und Grapefruitsaft, einem mittelstarken bis starken CYP3A-Hemmer, verdoppelte sich die Spitzenkonzentration ( $C_{\max}$ ) von Tolvaptan.

Während der Einnahme mittelstarker bis starker CYP3A-Hemmer wird empfohlen, die Tolvaptan-Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die mit mittelstarken oder starken CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, ist äußerste Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Inhibitoren häufiger als einmal pro Tag eingenommen werden.

#### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die potente CYP3A-Induktoren sind (z. B. Rifampicin), verringert die Tolvaptan-Konzentration und -Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe von Tolvaptan und Rifampicin gehen  $C_{\max}$  und AUC für Tolvaptan um ca. 85 % zurück. Daher ist die

gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskraut) zu vermeiden.

#### *Gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen*

Aus kontrollierten Studien mit gleichzeitiger Anwendung von Tolvaptan und hypertoner Kochsalzlösung, oralen Natriumformulierungen und Arzneimitteln, welche die Natriumkonzentration im Serum erhöhen, liegen keine Erkenntnisse vor. Arzneimittel mit einem hohen Natriumgehalt, z. B. analgetische Brausepräparate und bestimmte natriumhaltige Mittel gegen Dyspepsie, können ebenfalls die Natriumkonzentration im Serum erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, kann das Risiko für Hyponatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4) und wird daher nicht empfohlen.

#### *Diuretika*

Es wurden keine umfangreichen Studien mit Tolvaptan in Kombination mit Diuretika bei ADPKD durchgeführt. Obwohl die gleichzeitige Anwendung von Tolvaptan mit Schleifen- und Thiaziddiuretika keine synergistische oder additive Wirkung zu haben scheint, kann jede Arzneimittelklasse potentiell zu schwerer Dehydratation führen, was einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt. Bei Hinweisen auf Dehydratation oder Nierenfunktionsstörung sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, z. B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und/oder der Diuretika und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Andere mögliche Ursachen der Nierenfunktionsstörung oder Dehydratation müssen beurteilt und behandelt werden.

#### Wirkung von Tolvaptan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

##### *CYP3A-Substrate*

Bei gesunden Probanden hatte Tolvaptan, ein CYP3A-Substrat, keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen einiger anderer CYP3A-Substrate (z. B. Warfarin oder Amiodaron). Tolvaptan erhöhte den Plasmaspiegel von Lovastatin um das 1,3- bis 1,5-fache. Obwohl dieser Anstieg keine klinische Relevanz hat, weist er darauf hin, dass Tolvaptan die Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten potentiell erhöhen kann.

##### *Transporter-Substrate*

*In-Vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Tolvaptan ein Substrat und kompetitiver Hemmer von P-Glykoprotein ist (P-gp). *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Tolvaptan oder dessen oxobutyrat-Metaboliten das Potenzial haben, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP und OCT1-Transporter zu hemmen.

Die Steady-State-Konzentrationen von Digoxin waren bei gleichzeitiger Verabreichung mit mehreren Tolvaptan-Dosen von 60 mg täglich erhöht (1,3-facher Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration [ $C_{max}$ ] und 1,2-facher Anstieg der Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve im Verlauf des Dosierintervalls [ $AUC_{\tau}$ ]). Bei Patienten, die Digoxin oder andere P-gp-Substrate mit enger therapeutischer Wirkung (z. B. Dabigatran) erhalten, ist deshalb bei Behandlung mit Tolvaptan Vorsicht geboten, und sie sollten auf übermäßige Wirkungen untersucht werden.

Statine, die häufig in der Tolvaptan-Phase-3-Pivot-Studie verwendet wurden (z. B. Rosuvastatin und Pitavastatin) sind OATP1B1- oder OATP1B3-Substrate; während der Phase-3-Pivot-Studie für Tolvaptan wurde jedoch bei ADPKD kein Unterschied im UE-Profil beobachtet.

Wenn OATP1B1- und OATP1B3-Substrate (z. B. Statine wie Rosuvastatin und Pitavastatin), OAT3-Substrate (z. B. Methotrexat, Ciprofloxacin), BCRP-Substrate (z. B. Sulfasalazin) oder OCT1-Substrate (z. B. Metformin) gleichzeitig mit Tolvaptan angewendet werden, muss dabei vorsichtig vorgegangen werden und die Patienten müssen auf übermäßige Wirkungen dieser Arzneimittel untersucht werden.

#### *Diuretika oder nicht diuretische Antihypertensiva*

In den Studien mit ADPKD wurden keine Routinemessungen des Blutdrucks im Stehen durchgeführt. Daher kann das Risiko von Orthostasesyndrom/lageabhängiger Hypotonie aufgrund einer pharmakodynamischen Wechselwirkung mit Tolvaptan nicht ausgeschlossen werden.

#### *Gleichzeitige Verabreichung mit Vasopressin-Analoga*

Zusätzlich zu seiner aquaretischen Wirkung auf die Nieren kann Tolvaptan vaskuläre Vasopressin-V2-Rezeptoren unterdrücken, die an der Freisetzung von Gerinnungsfaktoren (z. B. Von-Willebrand-Faktor) aus den Endothelzellen beteiligt sind. Deshalb kann bei Patienten, die solche Analoga zur Prävention oder Kontrolle von Blutungen erhalten, durch gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan die Wirkung von Vasopressin-Analoga wie Desmopressin abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Gabe von Jinarc und Vasopressin-Analoga wird nicht empfohlen.

#### *Tabak- und Alkoholkonsum*

Die Daten zu Tabak- oder Alkoholkonsum in ADPKD-Studien sind zu beschränkt, um mögliche Wechselwirkungen von Tabak oder Alkohol auf die Wirksamkeit und Sicherheit der ADPKD-Behandlung mit Tolvaptan zu bestimmen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Tolvaptan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Jinarc zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Jinarc darf in der Schwangerschaft nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolvaptan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Tolvaptan in die Muttermilch übergeht.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Jinarc ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Jinarc hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen eines Fahrzeugs oder bei der Bedienung von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel, Asthenie oder Ermüdung auftreten können.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die pharmakodynamisch vorhersagbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie. Sie treten jeweils bei ca. 55 %, 38 %, 29 % und 23% der Patienten auf. Darüber hinaus sind bei Einnahme von Tolvaptan idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie seltene Fälle von gleichzeitigem Anstieg der Gesamtbilirubin-Werte aufgetreten.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan bei der Indikation ADPKD beruht auf einer klinischen Studiendatenbank mit 1444 behandelten Patienten (961 mit Tolvaptan behandelte, 483 mit Placebo behandelte Patienten) und entspricht der Pharmakologie des Wirkstoffs. Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tolvaptan, die in klinischen ADPKD-Studien ermittelt wurden, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen entsprechen sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Polydipsie Häufig: Dehydratation, Hyponatriämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Herzerkrankungen	Häufig: Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Diarrhoe, Mundtrockenheit Häufig: Aufgetriebener Bauch, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Anomale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Ausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig: Nykturie, Pollakisurie, Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Ermüdung, Durst Häufig: Asthenie
Untersuchungen	Häufig: Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Gewichtsverlust Selten: Erhöhtes Bilirubin

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zur Minderung des Risikos signifikanter oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung von hepatischen Transaminase-Werten vor der Anwendung von Jincarc, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen stehen mit Wasserverlust in Verbindung. Deshalb ist es äußerst wichtig, dass die Patienten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sind, Flüssigkeiten in ausreichender Menge zu trinken. Der Volumenstatus der Tolvaptan einnehmenden Patienten muss überwacht werden, um Dehydratation vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4).

### Nach dem Inverkehrbringen

Folgende Nebenwirkungen wurden nach dem Inverkehrbringen während der Überwachung von Tolvaptan mit Zulassung für andere Indikationen gemeldet.

Systemorganklasse	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock, generalisierter Ausschlag

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Orale Einzeldosen bis zu 480 mg (vierfache empfohlene Tageshöchstdosis) und mehrfache Dosen bis zu 300 mg einmal täglich für 5 Tage wurden in Studien an gesunden Probanden gut vertragen. Es gibt kein spezielles Gegenmittel für eine Vergiftung mit Tolvaptan. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzeichen und Symptome einer akuten Überdosis denen einer übermäßigen pharmakologischen Wirkung entsprechen: Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, Polyurie, Durst und Dehydratation/Hypovolämie.

Bei Ratten und Hunden wurde nach Verabreichung von oralen Einzeldosen von 2.000 mg/kg (maximal mögliche Dosis) keine Mortalität beobachtet. Eine orale Einzeldosis von 2.000 mg/kg war bei Mäusen tödlich und die Toxizitätssymptome der betroffenen Mäuse umfassten verminderte lokomotorische Aktivität, torkelnden Gang, Tremor und Hypothermie.

Bei Patienten, die vermutlich eine Tolvaptan-Überdosis genommen haben, wird eine Untersuchung der Vitalzeichen, Elektrolytkonzentrationen, des Flüssigkeitsstatus und ein EKG empfohlen. Bis zum Abklingen der Wasserdiurese (Aquarese) müssen Wasser und/oder Elektrolyte ausreichend zugeführt werden. Eine Dialyse zur Beseitigung von Tolvaptan ist aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität an menschliches Plasmaprotein (>98 %) möglicherweise nicht wirksam.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**.

Tolvaptan ist ein Vasopressin-Antagonist, der speziell die Bindung von Arginin-Vasopressin (AVP) an die V2-Rezeptoren der distalen Bereiche des Nephrons blockiert. Die Affinität von Tolvaptan für den humanen V2-Rezeptor ist 1,8 Mal größer als die von nativem AVP.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Tolvaptan wurden bei gesunden Probanden und ADPKD-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im CKD-Stadium 1 bis 4 bestimmt. Die Wirkungen auf die freie Wasser-Clearance und das Urinvolumen zeigen sich bei allen CKD-Stadien, wobei eine geringere Wirkung bei den späteren Stadien beobachtet wurde, was mit der abnehmenden Zahl vollständig funktionierender Nephrone übereinstimmt. Akute Verringerungen des mittleren Nierengesamt volumens wurden auch nach dreiwöchiger Therapie in allen CKD-Stadien beobachtet, wobei die Spanne von -4,6 % bei CKD-Stadium 1 bis -1,9 % bei CKD-Stadium 4 reichte.

Der Schwerpunkt des klinischen Programms für die Entwicklung von Tolvaptan-Tabletten zur Behandlung von ADPKD ist eine einzelne multinationale, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie, bei der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit oraler aufgeteilter Tolvaptan-Dosierungen (Titration von 60 mg/Tag bis 120 mg/Tag) bei 1445 erwachsenen

ADPKD-Patienten mit Placebo verglichen wurde. Insgesamt 14 klinische Studien mit Tolvaptan zur Unterstützung der ADPKD-Indikation wurden weltweit abgeschlossen, darunter acht Studien in den USA, eine in den Niederlanden, drei in Japan, eine in Korea und die multinationale Phase-3-Pivotstudie.

An der Phase-3-Pivotstudie (TEMPO 3:4, 156-04-251) nahmen Teilnehmer aus 129 Prüfzentren in Nord- und Südamerika, Japan, Europa und anderen Ländern teil. Die primäre Zielsetzung dieser Studie bestand in der Bewertung der langfristigen Wirksamkeit bei ADPKD durch die Änderungsrate (%) des Gesamtnierenvolumens bei mit Tolvaptan behandelten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Teilnehmern. In dieser Studie wurden insgesamt 1445 erwachsene Patienten (im Alter von 18-50 Jahren) mit Anzeichen von rasch fortschreitender ADPKD im Frühstadium (entsprechend den modifizierten Ravine-Kriterien, Gesamtnierenvolumen (TKV)  $\geq 750$  ml, geschätzte Creatinin-Clearance  $\geq 60$  ml/min) im Verhältnis 2:1 in die Behandlung mit Tolvaptan oder Placebo randomisiert. Die Patienten wurden bis zu drei Jahre lang behandelt.

Die Gruppen mit Tolvaptan (N=961) und Placebo (N=484) wurden geschlechtsspezifisch angeglichen und das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre. Nach den Einschlusskriterien wurden Patienten identifiziert, bei denen bei Behandlungsbeginn eine frühe Krankheitsprogression vorlag. Bei Behandlungsbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI), bei 79 % lag Hypertonie vor und das mittlere Gesamtnierenvolumen betrug 1692 ml (größenbereinigt 972 ml/m). Etwa 35 % der Patienten befanden sich im CKD-Stadium 1, 48 % im CKD-Stadium 2 und 17 % im CKD-Stadium 3 (eGFR/CKD-EPI). Diese Kriterien waren hilfreich, um der Studienpopulation Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung hinzuzufügen. Die Analyse von Teilgruppen auf Basis von Stratifizierungskriterien (Alter, Gesamtnierenvolumen, GFR, Albuminurie, Hypertonie) ließ hingegen darauf schließen, dass das Vorliegen solcher Risikofaktoren in jüngeren Altersgruppen eine raschere Progression der Krankheit prognostiziert.

Die Ergebnisse des primären Endpunkts, die Änderungsrate des Gesamtnierenvolumens der in die Tolvaptan-Gruppe randomisierten Teilnehmer (als Prozentsatz normalisiert) gegenüber der Änderungsrate bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern, waren statistisch hoch signifikant. Die Anstiegsrate des Gesamtnierenvolumens über drei Jahre war signifikant geringer bei den mit Tolvaptan behandelten Teilnehmern als bei den Teilnehmern, die Placebo erhielten: jeweils 2,80 % pro Jahr gegenüber 5,51 % pro Jahr (Verhältnis des geometrischen Mittels 0,974; 95 % KI 0,969 bis 0,980;  $p < 0,0001$ ).

Die vorgegebenen sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet. Der sekundäre kombinierte Hauptendpunkt (ADPKD-Progression) war die Zeit bis zu verschiedenen klinischen Progressionsereignissen:

- 1) abnehmende Nierenfunktion (definiert als anhaltende [über mindestens zwei Wochen reproduzierte] 25%ige Verringerung des reziproken Serumkreatinin-Werts während der Behandlung [vom Ende der Titration bis zum letzten Besuch während der Behandlungsphase])
- 2) medizinisch signifikante Nierenschmerzen (definiert als Zustand, der eine Krankschreibung, Reserveanalgetika, narkotische und antinozizeptive, radiologische oder chirurgische Verfahren erfordert)
- 3) zunehmende Hypertonie
- 4) zunehmende Albuminurie

Die relative Rate der Ereignisse in Verbindung mit ADPKD wurde bei den mit Tolvaptan behandelten Patienten um 13,5 % gesenkt (Hazardrate, 0,87; 95 % KI, 0,78 bis 0,97;  $p=0,0095$ ).

Das Ergebnis des sekundären kombinierten Hauptendpunkts wird vor allem den Auswirkungen der abnehmenden Nierenfunktion und den medizinisch signifikanten Nierenschmerzen zugeschrieben. Die Ereignisse bezüglich der Nierenfunktion hatten bei Tolvaptan eine 61,4 % geringere Wahrscheinlichkeit als bei Placebo (Hazardrate, 0,39; 95 % KI, 0,26 bis 0,57; nominal  $p < 0,0001$ ), während die Ereignisse bezüglich Nierenschmerzen bei mit Tolvaptan behandelten Patienten eine 35,8 % geringere Wahrscheinlichkeit aufwiesen (Hazardrate, 0,64; 95 % KI, 0,47 bis 0,89; nominal

p=0,007). Dagegen hatte Tolvaptan keine Wirkung auf das Fortschreiten von Hypertonie oder Albuminurie.

Zurzeit liegen keine Daten vor, die zeigen ob die Langzeittherapie mit Jinarc die Rate des Nierenfunktionsverlust verlangsamt und den klinischen Ausgang von ADPKD beeinflusst, einschließlich des verzögerten Einsetzens von terminaler Nierenerkrankung.

Es fand keine Genotypisierung der Patienten zur Aufteilung in ADPKD Typ 1 und 2 statt und es ist nicht bekannt, ob die Wirksamkeit von Jinarc in diesen Teilgruppen vergleichbar ist.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tolvaptan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von polyzystischer Nierenerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

Nach oraler Verabreichung wird Tolvaptan schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen ca. zwei Stunden nach Verabreichung erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolvaptan beträgt ca. 56 %.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die Spitzenkonzentrationen von Tolvaptan bis zu 2-fach, ohne jedoch die AUC zu verändern. Auch wenn die klinische Relevanz dieser Feststellung nicht bekannt ist, sollte die Morgendosis nüchtern eingenommen werden, um nicht unnötig das Risiko einer Steigerung der maximalen Konzentration zu vergrößern (siehe Abschnitt 4.2).

Nach oralen Einzeldosen von  $\geq 300$  mg scheinen die Spitzenplasmakonzentrationen ein Plateau zu erreichen, das möglicherweise auf eine Sättigung der Absorption zurückzuführen ist. Tolvaptan bindet reversibel (98 %) an Plasmaproteine.

### Biotransformation und Elimination

Tolvaptan wird umfassend in der Leber fast ausschließlich von CYP3A verstoffwechselt. Tolvaptan ist ein schwaches CYP3A4-Substrat und scheint keine hemmende Wirkung zu haben.

In-Vitro-Studien gaben Hinweis darauf, dass Tolvaptan keine hemmende Wirkung auf CYP3A hat. Vierzehn Metabolite wurden in Plasma, Urin und Fäzes identifiziert, wobei alle außer einem von CYP3A verstoffwechselt wurden. Nur der Metabolit Oxybuttersäure ist mit einer Konzentration von über 10 % der Gesamtradioaktivität im Plasma vorhanden. Alle anderen sind in geringeren Konzentrationen als Tolvaptan vorhanden.

Die Metabolite von Tolvaptan tragen wenig bzw. gar nicht zur pharmakologischen Wirkung von Tolvaptan bei. Alle Metabolite verfügen über keine oder schwache Wirkung als Antagonist für humane V2-Rezeptoren, wenn man mit Tolvaptan vergleicht. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. acht Stunden und Steady-State-Konzentrationen von Tolvaptan werden nach der ersten Dosis erreicht.

Weniger als 1 % des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Versuche mit radioaktiv markiertem Tolvaptan zeigten, dass sich 40 % der Radioaktivität im Urin wiederfand, während 59 % sich in den Fäzes wiederfand, wo unverändertes Tolvaptan 32 % der Radioaktivität ausmachte. Tolvaptan ist nur eine untergeordnete Komponente im Plasma (3 %).

### Linearität

Nach oralen Einzeldosen stiegen die  $C_{max}$ -Werte von 30 bis 240 mg weniger als dosisproportional und erreichten ein Plateau bei Dosen von 240 bis 480 mg. Die AUC steigt linear.

Nach mehreren Dosen von 300 mg einmal täglich war die Tolvaptan-Konzentration verglichen mit einer Dosis von 30 mg nur 6,4-fach erhöht. Bei ADPKD-Patienten, die aufgeteilte Dosierungen von 30, 60 und 120 mg/Tag erhalten, steigt die Tolvaptan-Konzentration (AUC) linear.

### Pharmakokinetik in speziellen Gruppen

Die Clearance von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst.

Die Wirkung einer leicht oder mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan wurde an 87 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedenen Ursprungs untersucht. Für Dosen im Bereich von 5 bis 60 mg wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Clearance beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) liegen nur in sehr begrenztem Umfang Informationen vor. In einer Analyse zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit hepatischem Ödem waren die AUC-Werte von Tolvaptan bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) und leichter oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse A und B) Leberinsuffizienz 3,1 bzw. 2,3 Mal so hoch wie bei gesunden Probanden.

In einer Populationspharmakokinetik-Analyse bei Patienten mit ADPKD waren die Tolvaptan-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht, während die Nierenfunktion unter eine eGFR von 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zurückging. Ein Rückgang der eGFR<sub>CKD-EPI</sub> von 72,2 auf 9,79 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ging einher mit einer 32%igen Verringerung der Gesamtkörper-Clearance.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Kaninchen, die 1.000 mg/kg/Tag erhielten (7,5-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag auf AUC-Basis), wurde Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen, die 300 mg/kg/Tag erhielten (ungefähr 1,25- bis 2,65-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag, auf AUC-Basis), wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

In einer peri- und postnatalen Studie an Ratten wurden bei der hohen Dosis von 1.000 mg/kg/Tag verzögerte Ossifikation und verringertes Körpergewicht der Jungtiere beobachtet.

Zwei Fertilitätsstudien an Ratten zeigten Auswirkungen auf die Elterngeneration (reduzierte Nahrungsaufnahme und reduzierte Zunahme des Körpergewichts, Speichelfluss), aber Tolvaptan beeinträchtigte weder die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen Tieren, noch wurden Auswirkungen auf die Föten festgestellt. Bei weiblichen Tieren wurden in beiden Studien anomale Östruszyklen beobachtet.

Der NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level, höchste Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) für Auswirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Tieren (100 mg/kg/Tag) betrug etwa das 8-Fache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 120 mg/Tag basierend auf mg/m<sup>2</sup>.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Hyprolose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristalline Cellulose  
Indigocarmin-Aluminiumsalz

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

14 Tabletten in 1 PVC-/ALU-Blisterstreifen im Heftchen mit 7 x 30 mg und 7 x 60 mg Tabletten

28 Tabletten in 2 PVC-/ALU-Blisterstreifen im Heftchen mit 7 x 30 mg und 7 x 60 mg Tabletten

56 Tabletten in 4 PVC-/ALU-Blisterstreifen im Heftchen mit 7 x 30 mg und 7 x 60 mg Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1000/008-010

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jinarc 30 mg Tabletten

Jinarc 90 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.

Jede 90 mg Tablette enthält 90 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 30 mg Tablette enthält ca. 70 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede 90 mg Tablette enthält ca. 24 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

30 mg Tablette: blau, rund (Durchmesser: 8 mm), flach-konvex, mit Prägung „OTSUKA“ und „30“ auf einer Seite.

90 mg Tablette: blau, fünfeckig (lange Achse 9,7 mm, kurze Achse 9,5 mm), flach-konvex, mit Prägung „OTSUKA“ und „90“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Jinarc wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tolvaptan muss unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von ADPKD und vollständiger Kenntnis der Risiken der Tolvaptan-Therapie, einschließlich der Hepatotoxizität und Überwachungsanforderungen, eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

Jinarc wird mit einer auf zwei tägliche Gaben aufgeteilten Dosierung von entweder 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg oder 90 mg + 30 mg angewendet. Die Morgendosis muss mindestens 30 Minuten vor der Morgenmahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen. Gemäß dieser aufgeteilten Dosierung beträgt die Tagesgesamtdosis entweder 60, 90 oder 120 mg.

### *Dosistitration*

Die Eingangsdosis beträgt 60 mg Tolvaptan pro Tag, aufgeteilt in Dosen von 45 mg + 15 mg (45 mg werden nach dem Aufwachen vor dem Frühstück und 15 mg acht Stunden später eingenommen). Die Eingangsdosis wird auftitriert auf eine geteilte Dosierung von 90 mg Tolvaptan (60 mg + 30 mg) pro Tag und anschließend auf eine geteilte Zieldosierung von 120 mg Tolvaptan (90 mg + 30 mg) pro Tag, sofern verträglich. Zwischen den Titrationen müssen mindestens wöchentliche Intervalle liegen. Die Dosistitration muss vorsichtig durchgeführt werden, um eine schlechte Verträglichkeit der hohen Dosen durch zu schnelle Aufdosierung zu verhindern. Je nach Verträglichkeit können die Patienten auf niedrigere Dosen abdosiert werden. Die Patienten müssen auf Dauer die höchste verträgliche Tolvaptan-Dosis erhalten.

Das Ziel dieser Dosistitration besteht darin, die Aktivität von Vasopressin am V<sub>2</sub>-Rezeptor in der Niere so vollständig und konstant wie möglich zu hemmen und gleichzeitig einen akzeptablen Flüssigkeitshaushalt aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.4). Messungen der Urin-Osmolalität werden empfohlen, um die Angemessenheit der Vasopressin-Hemmung zu überwachen. Eine regelmäßige Überwachung der Plasma-Osmolalität oder des Serum-Natriums (zur Berechnung der Plasma-Osmolarität) und/oder des Körpergewichts sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer sekundären Dehydrierung durch die aquaretischen Wirkungen von Tolvaptan bei unzureichender Wasseraufnahme des Patienten zu überwachen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jinarc wurde bisher bei CKD-Stadium 5 nicht hinreichend untersucht und die Tolvaptan-Behandlung sollte deshalb ausgesetzt werden, wenn die Niereninsuffizienz fortschreitet und CKD-Stadium 5 erreicht.

Die Morgendosis Jinarc muss mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen.

Die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Fähigkeit zu Trinken oder der Zugang zu Wasser eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 4.4). Tolvaptan darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen angewiesen werden, Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten in ausreichenden Mengen zu trinken (siehe Abschnitt 4.4).

### *Dosisanpassung bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer nehmen (siehe Abschnitt 4.5), müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte Dosis (einmal täglich)
90+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
60+30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich ist)
45+15 mg	15 mg

### *Dosisanpassung bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer einnehmen*

Bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer nehmen, müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte aufgeteilte Dosis
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

Weitere Reduzierungen sind zu erwägen, wenn die Patienten die reduzierten Tolvaptan-Dosen nicht vertragen.

### *Ältere Patienten*

Zunehmendes Alter hat keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan. Jedoch ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei ADPKD-Patienten im Alter über 50 Jahren bisher noch nicht erwiesen.

### *Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <10 ml/min oder an Dialysepatienten durchgeführt. Das Risiko für Leberschäden bei Patienten mit stark verringerter Nierenfunktion (d. h. eGFR < 20) kann erhöht sein; diese Patienten sollten sorgfältig auf Hepatotoxizität überwacht werden. Es sind weniger Daten für Patienten im CKD-Stadium 3 als für Patienten in Stadium 1 oder 2 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

### *Patienten mit Leberfunktionseinschränkung*

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung müssen Nutzen und Risiken der Behandlung mit Jinarc sorgsam abgewogen werden. Die Behandlung der Patienten muss vorsichtig erfolgen und die Leberenzymwerte müssen regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Jinarc darf bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten und/oder Anzeichen oder Symptomen von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen, nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Für Patienten mit leicht oder mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Tolvaptan wird für die pädiatrische Altersgruppe nicht empfohlen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Erhöhte Leberenzyme und/oder Anzeichen oder Symptome von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen (siehe Abschnitt 4.4).
- Volumendepletion
- Hypernatriämie
- Patienten, die keinen Durst empfinden oder nicht auf Durstgefühl reagieren können
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Idiosynkratische Hepatotoxizität

Bei Einnahme von Tolvaptan sind idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie in seltenen Fällen ein gleichzeitiger Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts aufgetreten.

Bei einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an ADPKD-Patienten wurde eine Erhöhung (>3 x Obergrenze des Normalwerts [Upper Limit of Normal, ULN]) des ALT-Werts bei 4,4 % (42/958) der mit Tolvaptan behandelten Patienten und bei 1,0 % (5/484) der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet; eine Erhöhung (>3 x ULN) des AST-Werts wurde bei 3,1 % (30/958) der Tolvaptan-Patienten und 0,8 % (4/484) der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt. Zwei

(2/957, 0,2 %) dieser mit Tolvaptan behandelten Patienten sowie ein dritter Patient aus einer offenen Erweiterungsstudie wiesen erhöhte Leberenzymwerte ( $>3$  x ULN) mit gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts ( $>2$  x ULN) auf. Der Zeitraum des Einsetzens der hepatozellulären Schädigung (durch Anstieg des ALT-Werts auf  $>3$  x ULN) lag zwischen drei und 14 Monaten nach Einleitung der Behandlung. Diese Anstiege waren reversibel und der ALT-Wert ging innerhalb von einem bis vier Monaten auf  $<3$  x ULN zurück. Zwar waren diese gleichzeitigen Anstiege bei sofortigem Absetzen von Tolvaptan reversibel, doch haben sie das Potenzial für signifikante Leberschäden. Ähnliche Veränderungen in Verbindung mit anderen Arzneimitteln stehen im Zusammenhang mit dem Potenzial, irreversible und potenziell lebensbedrohliche Leberschädigungen zu verursachen.

**Die verschreibenden Ärzte müssen die nachstehenden Sicherheitsvorschriften vollständig einhalten.**

Zur Minderung des Risikos signifikanter und/oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung der hepatischen Transaminase- und Bilirubinwerte vor der Anwendung von Jinarc, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich. Die gleichzeitige Überwachung auf Symptome, die auf Leberschädigungen hinweisen können (wie Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Beschwerden im rechten Oberbauch, Erbrechen, Fieber, Ausschlag, Pruritus, dunkler Urin oder Ikterus), wird empfohlen.

Sollte ein Patient vor der Behandlungseinleitung anomale ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Werte aufweisen, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen erfüllen (siehe unten), ist die Anwendung von Tolvaptan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anomalen Ausgangswerten unter den Grenzen für ein dauerhaftes Absetzen kann die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung die potenziellen Gefahren überwiegt. Leberfunktionstests müssen in diesem Fall mit größerer Häufigkeit erfolgen. Es empfiehlt sich, den Rat eines Hepatologen einzuholen.

Während der ersten 18 Behandlungsmonate kann Jinarc nur an Patienten angewendet werden, deren Leberfunktion nach ärztlichem Befund eine Fortsetzung der Therapie erlaubt.

Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die auf eine Leberschädigung hinweisen, oder Feststellung anomal erhöhter ALT- oder AST-Werte während der Behandlung muss die Anwendung von Jinarc unterbrochen werden und es müssen so bald wie möglich Wiederholungstests, einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase (AP), durchgeführt werden (idealerweise innerhalb von 48-72 Stunden). Die Tests sind mit größerer Häufigkeit fortzuführen, bis die Symptome/Anzeichen/anomalen Laborwerte sich stabilisieren bzw. abklingen. Dann kann die Jinarc-Behandlung wieder aufgenommen werden.

Falls die ALT- und AST-Konzentrationen unter dem Dreifachen der Obergrenze des Normalwerts (ULN) bleiben, kann die Jinarc-Therapie vorsichtig mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, wobei häufige Überwachungen durchzuführen sind, da die Transaminasewerte sich bei manchen Patienten im weiteren Therapieverlauf zu stabilisieren scheinen.

Die derzeitige klinische Praxis legt nahe, dass die Jinarc-Therapie unterbrochen werden muss, wenn sich anhaltend erhöhte oder steigende Transaminasewerte bestätigen. Die dauerhafte Absetzung ist bei anhaltenden signifikanten Erhöhungen und/oder klinischen Symptomen einer Leberschädigung erforderlich.

Empfohlene Richtlinien für die dauerhafte Absetzung:

- ALT oder AST  $>8$  x ULN
- ALT oder AST  $>5$  x ULN für mehr als zwei Wochen
- ALT oder AST  $>3$  x ULN und (Gesamtbilirubin  $>2$  x ULN oder INR [International Normalized Ratio]  $>1,5$ )
- ALT oder AST  $>3$  x ULN mit anhaltenden Symptomen einer Leberschädigung, siehe oben.

### Zugang zu Wasser

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, z. B. Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen die Patienten Zugang zu Wasser (oder wasserhaltigen Flüssigkeiten) haben und in der Lage sein, ausreichende Mengen dieser Flüssigkeiten zu trinken (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen angewiesen werden, beim ersten Anzeichen für Durst Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten zu trinken, um übermäßigen Durst oder Dehydratation zu vermeiden.

Zusätzlich müssen die Patienten unabhängig vom Durstgefühl vor dem Zubettgehen ein bis zwei Gläser Flüssigkeit zu sich nehmen und bei jeder Nykturie-Episode in der Nacht erneut Flüssigkeit trinken.

### Dehydratation

Während der Einnahme von Tolvaptan muss der Volumenstatus der Patienten überwacht werden, weil die Behandlung mit Tolvaptan zu schwerer Dehydratation führen kann, welche einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörungen darstellt. Wenn Dehydratation festgestellt wird, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Aussetzen der Behandlung oder Reduzierung der Tolvaptan-Dosis und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Erkrankungen geboten, die eine angemessene Flüssigkeitszufuhr verhindern oder die ein erhöhtes Risiko von Flüssigkeitsverlust haben, z. B. bei Erbrechen oder Durchfall.

### *Harnabflussobstruktion*

Der Harnabgang muss sichergestellt sein. Patienten mit partieller Harnabflussbehinderung, beispielsweise Patienten mit Prostatahypertrophie oder Miktionstörungen, weisen ein erhöhtes Risiko für akute Harnretention auf.

### Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus muss bei allen Patienten überwacht werden. Die Gabe von Tolvaptan führt zu starker Wasserdiurese (Aquarese) und kann Dehydratation sowie einen erhöhten Serumnatriumspiegel verursachen (siehe Abschnitt 4.8) und ist bei Patienten mit Hypernatriämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor und nach dem Behandlungsbeginn mit Tolvaptan müssen daher Serumkreatinin, Elektrolyte und Symptome einer Störung des Elektrolythaushalts (z. B. Schwindelgefühl, Ohnmacht, Palpitationen, Verwirrtheit, Schwäche, Gangunsicherheit, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Koma) untersucht werden, um Anzeichen einer Dehydratation zu überwachen.

Während einer Langzeitbehandlung sind die Elektrolytwerte mindestens alle drei Monate zu überwachen.

### Anomaler Serumnatriumspiegel

Vor der Behandlung bestehende Anomalien der Natriumwerte (Hyponatriämie oder Hypernatriämie) müssen vor der Einleitung der Tolvaptan-Therapie korrigiert werden.

### Anaphylaxie

Nach der Markteinführung wurden nach der Verabreichung von Tolvaptan sehr seltene Fälle von Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischem Schock und generalisiertem Ausschlag) berichtet. Diese Art von Reaktion trat nach der ersten Anwendung von Tolvaptan auf. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Tolvaptan sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Da Überempfindlichkeit eine Gegenanzeige ist (siehe Abschnitt 4.3), darf die Behandlung nach einer anaphylaktischen Reaktion oder anderen schweren allergischen Reaktionen nicht wieder aufgenommen werden.

### Lactose

Jinarc enthält Lactose als einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### Diabetes mellitus

Bei Diabetikern mit erhöhter Blutzuckerkonzentration (z. B. über 300 mg/dl) kann Pseudohyponatriämie auftreten. Diese Erkrankung ist vor und während der Behandlung mit Tolvaptan auszuschließen.

Tolvaptan kann Hyperglykämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Diabetikern, die mit Tolvaptan behandelt werden, eine vorsichtige Behandlung erforderlich. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes Typ II zu.

### Erhöhte Harnsäurewerte

Die Verringerung der Harnsäure-Clearance durch die Nieren ist eine bekannte Wirkung von Tolvaptan. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit ADPKD wurden bei Tolvaptan-Patienten mehr Fälle (6,2 %) von klinisch signifikant erhöhten Harnsäurewerten (über 10 mg/dl) berichtet als bei den mit Placebo behandelten Patienten (1,7 %). Gicht wurde als Nebenwirkung häufiger bei mit Tolvaptan behandelten Patienten (28/961, 2,9 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (7/483, 1,4 %), berichtet. Ferner wurde in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie die vermehrte Anwendung von Allopurinol und anderen Arzneimitteln gegen Gicht festgestellt. Die Wirkungen auf die Serumharnsäure sind den reversiblen hämodynamischen Veränderungen der Niere zuzuschreiben, die als Reaktion auf die Wirkung von Tolvaptan auf die Urin-Osmolalität auftreten, und können klinisch relevant sein. Jedoch waren die Fälle von erhöhten Harnsäurewerten und/oder Gicht nicht schwerwiegend und führten nicht zum Absetzen der Therapie in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie. Die Harnsäurekonzentration ist zu bestimmen, bevor die Jinarc-Therapie begonnen wird, und wenn dies auf der Grundlage von Symptomen während der Behandlung indiziert ist.

### Wirkung von Tolvaptan auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Eine reversible Reduzierung der GFR wurde in Studien mit ADPKD bei Einleitung der Tolvaptan-Behandlung beobachtet.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan

#### *CYP3A-Hemmer*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mittelstarke (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Darunavir/Ritonavir, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir, Imatinib, Verapamil) oder starke (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) CYP3A-Hemmer sind, erhöht die Tolvaptan-Konzentration. Die gleichzeitige Gabe von Tolvaptan und Ketoconazol bewirkte einen 440%igen Anstieg der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (AUC) und einen 248%igen Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Tolvaptan.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tolvaptan und Grapefruitsaft, einem mittelstarken bis starken CYP3A-Hemmer, verdoppelte sich die Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) von Tolvaptan.

Während der Einnahme mittelstarker bis starker CYP3A-Hemmer wird empfohlen, die Tolvaptan-Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die mit mittelstarken oder starken CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, ist äußerste Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Inhibitoren häufiger als einmal pro Tag eingenommen werden.

#### *CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die potente CYP3A-Induktoren sind (z. B. Rifampicin), verringert die Tolvaptan-Konzentration und -Wirkung. Bei gleichzeitiger Gabe von Tolvaptan und Rifampicin gehen  $C_{max}$  und AUC für Tolvaptan um ca. 85 % zurück. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskraut) zu vermeiden.

### *Gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen*

Aus kontrollierten Studien mit gleichzeitiger Anwendung von Tolvaptan und hypertoner Kochsalzlösung, oralen Natriumformulierungen und Arzneimitteln, welche die Natriumkonzentration im Serum erhöhen, liegen keine Erkenntnisse vor. Arzneimittel mit einem hohen Natriumgehalt, z. B. analgetische Brausepräparate und bestimmte natriumhaltige Mittel gegen Dyspepsie, können ebenfalls die Natriumkonzentration im Serum erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, kann das Risiko für Hybernatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4) und wird daher nicht empfohlen.

### *Diuretika*

Es wurden keine umfangreichen Studien mit Tolvaptan in Kombination mit Diuretika bei ADPKD durchgeführt. Obwohl die gleichzeitige Anwendung von Tolvaptan mit Schleifen- und Thiaziddiuretika keine synergistische oder additive Wirkung zu haben scheint, kann jede Arzneimittelklasse potentiell zu schwerer Dehydratation führen, was einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt. Bei Hinweisen auf Dehydratation oder Nierenfunktionsstörung sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, z. B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und/oder der Diuretika und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Andere mögliche Ursachen der Nierenfunktionsstörung oder Dehydratation müssen beurteilt und behandelt werden.

### Wirkung von Tolvaptan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

#### *CYP3A-Substrate*

Bei gesunden Probanden hatte Tolvaptan, ein CYP3A-Substrat, keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen einiger anderer CYP3A-Substrate (z. B. Warfarin oder Amiodaron). Tolvaptan erhöhte den Plasmaspiegel von Lovastatin um das 1,3- bis 1,5-fache. Obwohl dieser Anstieg keine klinische Relevanz hat, weist er darauf hin, dass Tolvaptan die Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten potentiell erhöhen kann.

#### *Transporter-Substrate*

*In-Vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Tolvaptan ein Substrat und kompetitiver Hemmer von P-Glykoprotein ist (P-gp). *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Tolvaptan oder dessen oxobutyrat-Metaboliten das Potenzial haben, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP und OCT1-Transporter zu hemmen.

Die Steady-State-Konzentrationen von Digoxin waren bei gleichzeitiger Verabreichung mit mehreren Tolvaptan-Dosen von 60 mg täglich erhöht (1,3-facher Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration [ $C_{max}$ ] und 1,2-facher Anstieg der Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurve im Verlauf des Dosierintervalls [ $AUC_{\tau}$ ]). Bei Patienten, die Digoxin oder andere P-gp-Substrate mit enger therapeutischer Wirkung (z. B. Dabigatran) erhalten, ist deshalb bei Behandlung mit Tolvaptan Vorsicht geboten, und sie sollten auf übermäßige Wirkungen untersucht werden.

Statine, die häufig in der Tolvaptan-Phase-3-Pivot-Studie verwendet wurden (z. B. Rosuvastatin und Pitavastatin) sind OATP1B1- oder OATP1B3-Substrate; während der Phase-3-Pivot-Studie für Tolvaptan wurde jedoch bei ADPKD kein Unterschied im UE-Profil beobachtet.

Wenn OATP1B1- und OATP1B3-Substrate (z. B. Statine wie Rosuvastatin und Pitavastatin), OAT3-Substrate (z. B. Methotrexat, Ciprofloxacin), BCRP-Substrate (z. B. Sulfasalazin) oder OCT1-Substrate (z. B. Metformin) gleichzeitig mit Tolvaptan angewendet werden, muss dabei vorsichtig vorgegangen werden und die Patienten müssen auf übermäßige Wirkungen dieser Arzneimittel untersucht werden.

### *Diuretika oder nicht diuretische Antihypertensiva*

In den Studien mit ADPKD wurden keine Routinemessungen des Blutdrucks im Stehen durchgeführt. Daher kann das Risiko von Orthostasesyndrom/lageabhängiger Hypotonie aufgrund einer pharmakodynamischen Wechselwirkung mit Tolvaptan nicht ausgeschlossen werden.

#### *Gleichzeitige Verabreichung mit Vasopressin-Analoga*

Zusätzlich zu seiner aquaretischen Wirkung auf die Nieren kann Tolvaptan vaskuläre Vasopressin-V2-Rezeptoren unterdrücken, die an der Freisetzung von Gerinnungsfaktoren (z. B. Von-Willebrand-Faktor) aus den Endothelzellen beteiligt sind. Deshalb kann bei Patienten, die solche Analoga zur Prävention oder Kontrolle von Blutungen erhalten, durch gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan die Wirkung von Vasopressin-Analoga wie Desmopressin abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Gabe von Jinarc und Vasopressin-Analoga wird nicht empfohlen.

#### *Tabak- und Alkoholkonsum*

Die Daten zu Tabak- oder Alkoholkonsum in ADPKD-Studien sind zu beschränkt, um mögliche Wechselwirkungen von Tabak oder Alkohol auf die Wirksamkeit und Sicherheit der ADPKD-Behandlung mit Tolvaptan zu bestimmen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Tolvaptan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von Jinarc zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Jinarc darf in der Schwangerschaft nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolvaptan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Tolvaptan in die Muttermilch übergeht.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Jinarc ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Jinarc hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen eines Fahrzeugs oder bei der Bedienung von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel, Asthenie oder Ermüdung auftreten können.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die pharmakodynamisch vorhersagbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie. Sie treten jeweils bei ca. 55 %, 38 %, 29 % und 23% der Patienten auf. Darüber hinaus sind bei Einnahme von Tolvaptan idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie seltene Fälle von gleichzeitigem Anstieg der Gesamtbilirubin-Werte aufgetreten.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan bei der Indikation ADPKD beruht auf einer klinischen Studiendatenbank mit 1444 behandelten Patienten (961 mit Tolvaptan behandelte, 483 mit Placebo behandelte Patienten) und entspricht der Pharmakologie des Wirkstoffs. Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tolvaptan, die in klinischen ADPKD-Studien ermittelt wurden, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen entsprechen sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Polydipsie Häufig: Dehydratation, Hyponatriämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Herzerkrankungen	Häufig: Palpitationen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Diarrhoe, Mundtrockenheit Häufig: Aufgetriebener Bauch, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Anomale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Ausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig: Nykturie, Pollakisurie, Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Ermüdung, Durst Häufig: Asthenie
Untersuchungen	Häufig: Erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Gewichtsverlust Selten: Erhöhtes Bilirubin

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zur Minderung des Risikos signifikanter oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung von hepatischen Transaminase-Werten vor der Anwendung von Jincarc, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen stehen mit Wasserverlust in Verbindung. Deshalb ist es äußerst wichtig, dass die Patienten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sind, Flüssigkeiten in ausreichender Menge zu trinken. Der Volumenstatus der Tolvaptan einnehmenden Patienten muss überwacht werden, um Dehydratation vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.4).

### Nach dem Inverkehrbringen

Folgende Nebenwirkungen wurden nach dem Inverkehrbringen während der Überwachung von Tolvaptan mit Zulassung für andere Indikationen gemeldet.

Systemorganklasse	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock, generalisierter Ausschlag

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Orale Einzeldosen bis zu 480 mg (vierfache empfohlene Tageshöchstdosis) und mehrfache Dosen bis zu 300 mg einmal täglich für 5 Tage wurden in Studien an gesunden Probanden gut vertragen. Es gibt kein spezielles Gegenmittel für eine Vergiftung mit Tolvaptan. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzeichen und Symptome einer akuten Überdosis denen einer übermäßigen pharmakologischen Wirkung entsprechen: Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, Polyurie, Durst und Dehydratation/Hypovolämie.

Bei Ratten und Hunden wurde nach Verabreichung von oralen Einzeldosen von 2.000 mg/kg (maximal mögliche Dosis) keine Mortalität beobachtet. Eine orale Einzeldosis von 2.000 mg/kg war bei Mäusen tödlich und die Toxizitätssymptome der betroffenen Mäuse umfassten verminderte lokomotorische Aktivität, torkelnden Gang, Tremor und Hypothermie.

Bei Patienten, die vermutlich eine Tolvaptan-Überdosis genommen haben, wird eine Untersuchung der Vitalzeichen, Elektrolytkonzentrationen, des Flüssigkeitsstatus und ein EKG empfohlen. Bis zum Abklingen der Wasserdiurese (Aquarese) müssen Wasser und/oder Elektrolyte ausreichend zugeführt werden. Eine Dialyse zur Beseitigung von Tolvaptan ist aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität an menschliches Plasmaprotein (>98 %) möglicherweise nicht wirksam.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**.

Tolvaptan ist ein Vasopressin-Antagonist, der speziell die Bindung von Arginin-Vasopressin (AVP) an die V2-Rezeptoren der distalen Bereiche des Nephrons blockiert. Die Affinität von Tolvaptan für den humanen V2-Rezeptor ist 1,8 Mal größer als die von nativem AVP.

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Tolvaptan wurden bei gesunden Probanden und ADPKD-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung im CKD-Stadium 1 bis 4 bestimmt. Die Wirkungen auf die freie Wasser-Clearance und das Urinvolumen zeigen sich bei allen CKD-Stadien, wobei eine geringere Wirkung bei den späteren Stadien beobachtet wurde, was mit der abnehmenden Zahl vollständig funktionierender Nephrone übereinstimmt. Akute Verringerungen des mittleren Nierengesamt volumens wurden auch nach dreiwöchiger Therapie in allen CKD-Stadien beobachtet, wobei die Spanne von -4,6 % bei CKD-Stadium 1 bis -1,9 % bei CKD-Stadium 4 reichte.

Der Schwerpunkt des klinischen Programms für die Entwicklung von Tolvaptan-Tabletten zur Behandlung von ADPKD ist eine einzelne multinationale, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie, bei der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit oraler aufgeteilter Tolvaptan-Dosierungen (Titration von 60 mg/Tag bis 120 mg/Tag) bei 1445 erwachsenen ADPKD-Patienten mit Placebo verglichen wurde. Insgesamt 14 klinische Studien mit Tolvaptan zur

Unterstützung der ADPKD-Indikation wurden weltweit abgeschlossen, darunter acht Studien in den USA, eine in den Niederlanden, drei in Japan, eine in Korea und die multinationale Phase-3-Pivotstudie.

An der Phase-3-Pivotstudie (TEMPO 3:4, 156-04-251) nahmen Teilnehmer aus 129 Prüfzentren in Nord- und Südamerika, Japan, Europa und anderen Ländern teil. Die primäre Zielsetzung dieser Studie bestand in der Bewertung der langfristigen Wirksamkeit bei ADPKD durch die Änderungsrate (%) des Gesamtnierenvolumens bei mit Tolvaptan behandelten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Teilnehmern. In dieser Studie wurden insgesamt 1445 erwachsene Patienten (im Alter von 18-50 Jahren) mit Anzeichen von rasch fortschreitender ADPKD im Frühstadium (entsprechend den modifizierten Ravine-Kriterien, Gesamtnierenvolumen (TKV)  $\geq 750$  ml, geschätzte Creatinin-Clearance  $\geq 60$  ml/min) im Verhältnis 2:1 in die Behandlung mit Tolvaptan oder Placebo randomisiert. Die Patienten wurden bis zu drei Jahre lang behandelt.

Die Gruppen mit Tolvaptan (N=961) und Placebo (N=484) wurden geschlechtsspezifisch angeglichen und das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre. Nach den Einschlusskriterien wurden Patienten identifiziert, bei denen bei Behandlungsbeginn eine frühe Krankheitsprogression vorlag. Bei Behandlungsbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI), bei 79 % lag Hypertonie vor und das mittlere Gesamtnierenvolumen betrug 1692 ml (größenbereinigt 972 ml/m). Etwa 35 % der Patienten befanden sich im CKD-Stadium 1, 48 % im CKD-Stadium 2 und 17 % im CKD-Stadium 3 (eGFR/CKD-EPI). Diese Kriterien waren hilfreich, um der Studienpopulation Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung hinzuzufügen. Die Analyse von Teilgruppen auf Basis von Stratifizierungskriterien (Alter, Gesamtnierenvolumen, GFR, Albuminurie, Hypertonie) ließ hingegen darauf schließen, dass das Vorliegen solcher Risikofaktoren in jüngeren Altersgruppen eine raschere Progression der Krankheit prognostiziert.

Die Ergebnisse des primären Endpunkts, die Änderungsrate des Gesamtnierenvolumens der in die Tolvaptan-Gruppe randomisierten Teilnehmer (als Prozentsatz normalisiert) gegenüber der Änderungsrate bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern, waren statistisch hoch signifikant. Die Anstiegsrate des Gesamtnierenvolumens über drei Jahre war signifikant geringer bei den mit Tolvaptan behandelten Teilnehmern als bei den Teilnehmern, die Placebo erhielten: jeweils 2,80 % pro Jahr gegenüber 5,51 % pro Jahr (Verhältnis des geometrischen Mittels 0,974; 95 % KI 0,969 bis 0,980;  $p < 0,0001$ ).

Die vorgegebenen sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet. Der sekundäre kombinierte Hauptendpunkt (ADPKD-Progression) war die Zeit bis zu verschiedenen klinischen Progressionsereignissen:

- 1) abnehmende Nierenfunktion (definiert als anhaltende [über mindestens zwei Wochen reproduzierte] 25%ige Verringerung des reziproken Serumkreatinin-Werts während der Behandlung [vom Ende der Titration bis zum letzten Besuch während der Behandlungsphase])
- 2) medizinisch signifikante Nierenschmerzen (definiert als Zustand, der eine Krankschreibung, Reserveanalgetika, narkotische und antinozizeptive, radiologische oder chirurgische Verfahren erfordert)
- 3) zunehmende Hypertonie
- 4) zunehmende Albuminurie

Die relative Rate der Ereignisse in Verbindung mit ADPKD wurde bei den mit Tolvaptan behandelten Patienten um 13,5 % gesenkt (Hazardrate, 0,87; 95 % KI, 0,78 bis 0,97;  $p=0,0095$ ).

Das Ergebnis des sekundären kombinierten Hauptendpunkts wird vor allem den Auswirkungen der abnehmenden Nierenfunktion und den medizinisch signifikanten Nierenschmerzen zugeschrieben. Die Ereignisse bezüglich der Nierenfunktion hatten bei Tolvaptan eine 61,4 % geringere Wahrscheinlichkeit als bei Placebo (Hazardrate, 0,39; 95 % KI, 0,26 bis 0,57; nominal  $p < 0,0001$ ), während die Ereignisse bezüglich Nierenschmerzen bei mit Tolvaptan behandelten Patienten eine 35,8 % geringere Wahrscheinlichkeit aufwiesen (Hazardrate, 0,64; 95 % KI, 0,47 bis 0,89; nominal  $p=0,007$ ). Dagegen hatte Tolvaptan keine Wirkung auf das Fortschreiten von Hypertonie oder Albuminurie.

Zurzeit liegen keine Daten vor, die zeigen ob die Langzeittherapie mit Jinarc die Rate des Nierenfunktionsverlust verlangsamt und den klinischen Ausgang von ADPKD beeinflusst, einschließlich des verzögerten Einsetzens von terminaler Nierenerkrankung. Es fand keine Genotypisierung der Patienten zur Aufteilung in ADPKD Typ 1 und 2 statt und es ist nicht bekannt, ob die Wirksamkeit von Jinarc in diesen Teilgruppen vergleichbar ist.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tolvaptan eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von polyzystischer Nierenerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption und Verteilung

Nach oraler Verabreichung wird Tolvaptan schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen ca. zwei Stunden nach Verabreichung erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolvaptan beträgt ca. 56 %.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die Spitzenkonzentrationen von Tolvaptan bis zu 2-fach, ohne jedoch die AUC zu verändern. Auch wenn die klinische Relevanz dieser Feststellung nicht bekannt ist, sollte die Morgendosis nüchtern eingenommen werden, um nicht unnötig das Risiko einer Steigerung der maximalen Konzentration zu vergrößern (siehe Abschnitt 4.2).

Nach oralen Einzeldosen von  $\geq 300$  mg scheinen die Spitzenplasmakonzentrationen ein Plateau zu erreichen, das möglicherweise auf eine Sättigung der Absorption zurückzuführen ist. Tolvaptan bindet reversibel (98 %) an Plasmaproteine.

### Biotransformation und Elimination

Tolvaptan wird umfassend in der Leber fast ausschließlich von CYP3A verstoffwechselt. Tolvaptan ist ein schwaches CYP3A4-Substrat und scheint keine hemmende Wirkung zu haben.

In-Vitro-Studien gaben Hinweis darauf, dass Tolvaptan keine hemmende Wirkung auf CYP3A hat. Vierzehn Metabolite wurden in Plasma, Urin und Fäzes identifiziert, wobei alle außer einem von CYP3A verstoffwechselt wurden. Nur der Metabolit Oxybuttersäure ist mit einer Konzentration von über 10 % der Gesamtradioaktivität im Plasma vorhanden. Alle anderen sind in geringeren Konzentrationen als Tolvaptan vorhanden.

Die Metabolite von Tolvaptan tragen wenig bzw. gar nicht zur pharmakologischen Wirkung von Tolvaptan bei. Alle Metabolite verfügen über keine oder schwache Wirkung als Antagonist für humane V2-Rezeptoren, wenn man mit Tolvaptan vergleicht. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. acht Stunden und Steady-State-Konzentrationen von Tolvaptan werden nach der ersten Dosis erreicht.

Weniger als 1 % des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Versuche mit radioaktiv markiertem Tolvaptan zeigten, dass sich 40 % der Radioaktivität im Urin wiederfand, während 59 % sich in den Fäzes wiederfand, wo unverändertes Tolvaptan 32 % der Radioaktivität ausmachte. Tolvaptan ist nur eine untergeordnete Komponente im Plasma (3 %).

### Linearität

Nach oralen Einzeldosen stiegen die  $C_{max}$ -Werte von 30 bis 240 mg weniger als dosisproportional und erreichten ein Plateau bei Dosen von 240 bis 480 mg. Die AUC steigt linear.

Nach mehreren Dosen von 300 mg einmal täglich war die Tolvaptan-Konzentration verglichen mit einer Dosis von 30 mg nur 6,4-fach erhöht. Bei ADPKD-Patienten, die aufgeteilte Dosierungen von 30, 60 und 120 mg/Tag erhalten, steigt die Tolvaptan-Konzentration (AUC) linear.

### Pharmakokinetik in speziellen Gruppen

Die Clearance von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst.

Die Wirkung einer leicht oder mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan wurde an 87 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedenen Ursprungs untersucht. Für Dosen im Bereich von 5 bis 60 mg wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Clearance beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) liegen nur in sehr begrenztem Umfang Informationen vor. In einer Analyse zur Populationspharmakokinetik bei Patienten mit hepatischem Ödem waren die AUC-Werte von Tolvaptan bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) und leichter oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse A und B) Leberinsuffizienz 3,1 bzw. 2,3 Mal so hoch wie bei gesunden Probanden.

In einer Populationspharmakokinetik-Analyse bei Patienten mit ADPKD waren die Tolvaptan-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht, während die Nierenfunktion unter eine eGFR von 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zurückging. Ein Rückgang der eGFR<sub>CKD-EPI</sub> von 72,2 auf 9,79 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ging einher mit einer 32%igen Verringerung der Gesamtkörper-Clearance.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Kaninchen, die 1.000 mg/kg/Tag erhielten (7,5-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag auf AUC-Basis), wurde Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen, die 300 mg/kg/Tag erhielten (ungefähr 1,25- bis 2,65-fache Exposition gegenüber der Dosis für Menschen von 120 mg/Tag, auf AUC-Basis), wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

In einer peri- und postnatalen Studie an Ratten wurden bei der hohen Dosis von 1.000 mg/kg/Tag verzögerte Ossifikation und verringertes Körpergewicht der Jungtiere beobachtet.

Zwei Fertilitätsstudien an Ratten zeigten Auswirkungen auf die Elterngeneration (reduzierte Nahrungsaufnahme und reduzierte Zunahme des Körpergewichts, Speichelfluss), aber Tolvaptan beeinträchtigte weder die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen Tieren, noch wurden Auswirkungen auf die Föten festgestellt. Bei weiblichen Tieren wurden in beiden Studien anomale Östruszyklen beobachtet.

Der NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level, höchste Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) für Auswirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Tieren (100 mg/kg/Tag) betrug etwa das 8-Fache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 120 mg/Tag basierend auf mg/m<sup>2</sup>.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Maisstärke  
Hyprolose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristalline Cellulose  
Indigocarmin-Aluminiumsalz

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

14 Tabletten in 1 PVC-/ALU-Blisterstreifen im Heftchen mit 7 x 30 mg und 7 x 90 mg Tabletten

28 Tabletten in 2 PVC-/ALU-Blisterstreifen im Heftchen mit 7 x 30 mg und 7 x 90 mg Tabletten

56 Tabletten in 4 PVC-/ALU-Blisterstreifen im Heftchen mit 7 x 30 mg und 7 x 90 mg Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1000/011-013

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

Almac Pharma Services Ltd.  
Almac House,  
20 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5QD  
Vereinigtes Königreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Zulassung von Jinarc in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und Vertriebsmodalitäten, mit seiner jeweils zuständigen nationalen Behörde abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass alle medizinisches Fachpersonal und Patienten/Pflegepersonen, die JINARC verschreiben und/oder anwenden sollen, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial erhalten bzw. haben:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationsmaterial für Patienten

Das Schulungsprogramm soll die Aufmerksamkeit auf das potenzielle Risiko der Hepatotoxizität lenken und eine Anleitung zum Umgang mit diesem Risiko geben sowie auf die Bedeutung der Schwangerschaftsverhütung vor dem Beginn und während der Behandlung mit Jinarc hinweisen.

**Das Schulungsmaterial für die Ärzte sollte Folgendes enthalten:**

- Fachinformation
- Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal

Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal muss folgende Schlüsselemente enthalten:

- Risiko der Hepatotoxizität im Zusammenhang mit der Anwendung von Jinarc
- Bedeutung der Schwangerschaftsverhütung vor und während der Anwendung von Jinarc

**Das Informationsmaterial für Patienten sollte Folgendes enthalten:**

- Gebrauchsinformation für Patienten
- Schulungsmaterial für Patienten/Pflegepersonen
- Patienten-Alarmkarte

Das Schulungsmaterial für Patienten/Pflegepersonen muss folgende Schlüsselaussagen enthalten:

- Risiko der Hepatotoxizität im Zusammenhang mit der Anwendung von Jinarc
- Bedeutung der Schwangerschaftsverhütung vor und während der Anwendung von Jinarc

Die Patienten-Alarmkarte muss folgende Schlüsselaussagen enthalten:

- Zeichen oder Symptome von Lebertoxizität und schwerer Dehydrierung
- Ratschläge, wenn diese Symptome auftreten

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Eine nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach Zulassung zur Untersuchung des Risikos von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoxizität</li> <li>• Basalzellkarzinom</li> <li>• Glaukom</li> </ul> im Zusammenhang mit der Anwendung von Jinarc.	

<p>Darüber hinaus sollte die Studie auch Informationen liefern zu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaften bei Patientinnen, die mit Jinarc behandelt wurden</li> <li>• Muster des Arzneimittelgebrauchs, insbesondere im Hinblick auf Off-Label-Anwendung und Anwendung bei über 50-jährigen Patienten</li> <li>• UAW im Zusammenhang mit der Langzeitbehandlung mit Jinarc</li> </ul> <p>Der Studienabschlussbericht sollte vorgelegt werden bis:</p>	
<p>Eine Wirksamkeitsstudie nach Marktzulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Tolvaptan bei Patienten mit weiter fortgeschrittener Nierendysfunktion an einem primären Endpunkt bezogen auf GFR anstatt TKV weiter zu bestimmen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Studienabschlussbericht der Studie 156-13-210 vorlegen bis:</p>	4. Quartal 2022
<p>Eine Wirksamkeitsstudie nach Marktzulassung (PAES): Um zu zeigen, ob sich die beobachtete kurzfristige Wirkung von Tolvaptan auf die Rate der Nierenfunktionsverschlechterung übertragen lässt in positive langfristige Ergebnisse, wie z.B. ADPKD-bezogene Morbidität und Mortalität, einschließlich längerfristiger Effekte auf die Abnahme der GFR und Krankheitsprogression hin zur Dialyse oder Transplantation, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der im Anschluss an die Pivotstudie 156-08-271 durchgeführten Open-Label-Extension vorlegen. Ein Progressionsvergleich sollte bezüglich der erwarteten unbehandelten Progressionsrate erfolgen.</p> <p>Der klinische Studienabschlussbericht sollte vorgelegt werden bis:</p>	Feb. 2018
	Juni 2016

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jinarc 15 mg Tabletten

Tolvaptan

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Tabletten

28 Tabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jinarc 15 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jinarc 30 mg Tabletten

Tolvaptan

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Tabletten

28 Tabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jinarc 30 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (Blisterstreifen im Heftchen)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jinarc 15 mg Tabletten

Jinarc 45 mg Tabletten

Tolvaptan

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 15 mg Tablette enthält 15 mg Tolvaptan. Jede 45 mg Tablette enthält 45 mg Tolvaptan.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 x 15 mg Tabletten und 7 x 45 mg Tabletten in Heftchenverpackung

14 x 15 mg Tabletten und 14 x 45 mg Tabletten in Heftchenverpackung

28 x 15 mg Tabletten und 28 x 45 mg Tabletten in Heftchenverpackung

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (Blisterstreifen im Heftchen)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jinarc 30 mg Tabletten

Jinarc 60 mg Tabletten

Tolvaptan

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan. Jede 60 mg Tablette enthält 60 mg Tolvaptan.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 x 30 mg Tabletten und 7 x 60 mg Tabletten in Heftchenverpackung

14 x 30 mg Tabletten und 14 x 60 mg Tabletten in Heftchenverpackung

28 x 30 mg Tabletten und 28 x 60 mg Tabletten in Heftchenverpackung

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framework Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (Blisterstreifen im Heftchen)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jinarc 30 mg Tabletten

Jinarc 90 mg Tabletten

Tolvaptan

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan. Jede 90 mg Tablette enthält 90 mg Tolvaptan.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 x 30 mg Tabletten und 7 x 90 mg Tabletten in Heftchenverpackung

14 x 30 mg Tabletten und 14 x 90 mg Tabletten in Heftchenverpackung

28 x 30 mg Tabletten und 28 x 90 mg Tabletten in Heftchenverpackung

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### HEFTCHEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jinarc 15 mg Tabletten

Jinarc 45 mg Tabletten

Tolvaptan

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede 15 mg Tablette enthält 15 mg Tolvaptan. Jede 45 mg Tablette enthält 45 mg Tolvaptan.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 x 15 mg Tabletten und 7 x 45 mg Tabletten

14 x 15 mg Tabletten und 14 x 45 mg Tabletten

28 x 15 mg Tabletten und 28 x 45 mg Tabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

\*  
C

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### HEFTCHEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jinarc 30 mg Tabletten

Jinarc 60 mg Tabletten

Tolvaptan

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan. Jede 60 mg Tablette enthält 60 mg Tolvaptan.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 x 30 mg Tabletten und 7 x 60 mg Tabletten

14 x 30 mg Tabletten und 14 x 60 mg Tabletten

28 x 30 mg Tabletten und 28 x 60 mg Tabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

\*  
C

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **HEFTCHEN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jinarc 30 mg Tabletten

Jinarc 90 mg Tabletten

Tolvaptan

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan. Jede 90 mg Tablette enthält 90 mg Tolvaptan.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 x 30 mg Tabletten und 7 x 90 mg Tabletten

14 x 30 mg Tabletten und 14 x 90 mg Tabletten

28 x 30 mg Tabletten und 28 x 90 mg Tabletten

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

\*  
C

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jinarc 15 mg Tabletten

Tolvaptan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERSTREIFEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jinarc 30 mg Tabletten

Tolvaptan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Jinarc 15 mg Tabletten**  
**Jinarc 30 mg Tabletten**  
**Jinarc 45 mg Tabletten**  
**Jinarc 60 mg Tabletten**  
**Jinarc 90 mg Tabletten**  
Tolvaptan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Jinarc und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jinarc beachten?
3. Wie ist Jinarc einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Jinarc aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Jinarc und wofür wird es angewendet?

Jinarc ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Krankheit, die als „autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung“ (ADPKD) bezeichnet wird. Diese Krankheit führt dazu, dass mit Flüssigkeit gefüllte Zysten in den Nieren wachsen, die Druck auf das umliegende Gewebe ausüben und zur Verringerung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen führen. Jinarc dient zur Behandlung von ADPKD bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 mit Anzeichen für ein schnelles Fortschreiten der Krankheit.

Jinarc enthält den Wirkstoff Tolvaptan, das die Wirkung von Vasopressin, einem Hormon, das an der Bildung von Zysten in den Nieren von ADPKD-Patienten beteiligt ist, blockiert. Durch die Blockierung der Wirkung von Vasopressin verlangsamt Jinarc die Entwicklung von Nierenzysten bei Patienten mit ADPKD, reduziert die Symptome und erhöht die Harnproduktion.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jinarc beachten?

**Jinarc darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tolvaptan oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Ihnen gesagt wurde, dass Ihre Leberenzymwerte im Blut erhöht sind, sodass eine Behandlung mit Tolvaptan nicht möglich ist

- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die mit einem sehr geringen Blutvolumen verbunden ist (z. B. schwere Dehydratation oder Blutungen)
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die den Natriumgehalt in Ihrem Blut erhöht
- wenn Sie nicht bemerken, dass Sie Durst haben
- wenn Sie schwanger sind (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- wenn Sie stillen (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Jinarc einnehmen:

- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden
- wenn Sie nicht genügend Wasser trinken können (siehe unten „Ausreichende Wasserzufuhr“) oder Ihre Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt ist
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder eine vergrößerte Prostata haben
- wenn Ihre Natriumwerte im Blut zu hoch oder zu niedrig sind
- wenn Sie in der Vergangenheit allergisch auf Tolvaptan oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels reagiert haben
- wenn Sie Diabetes haben
- wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass der Gehalt einer chemischen Substanz, der so genannten Harnsäure, in Ihrem Blut hoch ist (was Gichtanfälle verursacht haben kann)

**Jinarc kann dazu führen, dass Ihre Leberfunktion beeinträchtigt wird. Benachrichtigen Sie daher Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen folgende Anzeichen auftreten, die auf Leberprobleme hinweisen könnten:**

- Übelkeit
- Erbrechen
- Fieber
- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Bauchschmerzen
- dunkler Urin
- Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen)
- Hautjucken
- grippeartiges Syndrom (Gelenk- und Muskelschmerzen mit Fieber)

**Während der Behandlung mit Jinarc sieht Ihr Arzt monatliche Bluttests vor, um Sie auf Änderungen Ihrer Leberfunktion zu untersuchen.**

### Ausreichende Wasserzufuhr

Jinarc verursacht Wasserverlust, weil es die Urinproduktion erhöht. Dieser Wasserverlust kann Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Durst oder sogar schwerere Nebenwirkungen wie Nierenprobleme auslösen (siehe Abschnitt 4). Deshalb ist es wichtig, dass Sie Zugang zu Wasser haben und Sie ausreichende Mengen trinken können, wenn Sie Durst haben.

Vor dem Schlafengehen müssen Sie ein bis zwei Gläser Wasser trinken, auch wenn Sie keinen Durst haben. Sie müssen auch Wasser trinken, nachdem Sie nachts Wasser gelassen haben.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie eine Erkrankung haben, die eine angemessene Flüssigkeitszufuhr verhindert, oder die ein erhöhtes Risiko von Flüssigkeitsverlust hat, z. B. bei Erbrechen oder Durchfall.

Aufgrund der erhöhten Harnproduktion ist es außerdem wichtig, dass Sie immer Zugang zu einer Toilette haben.

### **Kinder und Jugendliche**

Jinarc wurde nicht an Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) untersucht und wird deshalb zur Anwendung bei diesen Altersgruppen nicht empfohlen.

## **Einnahme von Jinarc zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel, eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:

- Mittel gegen Pilzinfektionen, die Ketoconazol enthalten, Makrolid-Antibiotika wie Clarithromycin oder Diltiazem zur Behandlung von Bluthochdruck und Brustkorbschmerzen. Diese können die Wirkung von Jinarc verstärken.
- Arzneimittel, die den Natriumgehalt im Blut erhöhen oder große Mengen Salz enthalten, beispielsweise wasserlösliche Tabletten und Mittel gegen Verdauungsbeschwerden. Diese können die Wirkung von Jinarc verstärken.
- Digoxin (ein Arzneimittel zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag und Herzversagen), Dabigatran (zur Blutverdünnung), Rosuvastatin oder Pitavastatin (zur Senkung des Blutholesterin-Spiegels), Methotrexat (zur Behandlung von Krebs, Arthritis), Ciprofloxacin (ein Antibiotikum), Sulfasalazin (zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen oder rheumatoider Arthritis) oder Metformin (zur Behandlung von Diabetes). Jinarc kann die Wirkung dieser Arzneimittel verstärken.
- Phenytoin oder Carbamazepin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie), Rifampicin (Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose) oder Johanniskraut (traditionelles pflanzliches Arzneimittel zur Linderung von leichter Niedergeschlagenheit und Angst). Die gemeinsame Anwendung jeglicher dieser Arzneimittel mit Jinarc ist zu vermeiden, weil das die Wirkungen von Jinarc verringern kann.
- Diuretika (zur Steigerung Ihrer Urinproduktion). Bei gleichzeitiger Einnahme mit Jinarc können diese das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund des Wasserverlustes erhöhen.
- Diuretika oder andere Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck. Bei gemeinsamer Einnahme mit Jinarc können diese das Risiko von niedrigem Blutdruck erhöhen, wenn Sie sitzen oder liegen und dann aufstehen.
- Desmopressin (zur Erhöhung von Blutgerinnungsfaktoren oder Kontrolle der Urinausscheidung oder von Bettnässen). Jinarc kann die Wirkung von Desmopressin abschwächen.

Es kann dennoch sein, dass Sie diese Arzneimittel und Jinarc zusammen einnehmen dürfen. Ihr Arzt wird entscheiden, was für Sie geeignet ist.

## **Einnahme von Jinarc zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Trinken Sie während der Behandlung mit Jinarc keinen Grapefruitsaft.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel **nicht** ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung dieses Arzneimittels eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Manche Menschen können sich nach der Einnahme von Jinarc schwindelig, schwach oder müde fühlen. Wenn das bei Ihnen der Fall ist, dürfen Sie keine Fahrzeuge führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

## **Jinarc enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

### **3. Wie ist Jinarc einzunehmen?**

Jinarc kann nur von Ärzten verschrieben werden, die sich auf die Behandlung von ADPKD spezialisiert haben. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Dosierung

Die tägliche Menge Jinarc ist in zwei Dosen aufzuteilen; eine größere und eine kleinere. Die höhere Dosis sollte am Morgen, wenn Sie aufwachen, mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Die niedrigere Dosis wird acht Stunden später genommen.

Die Dosiskombinationen sind:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Ihre Behandlung beginnt in der Regel mit einer Dosis von 45 mg am Morgen und 15 mg acht Stunden später. Ihr Arzt kann Ihre Dosierung allmählich erhöhen auf die maximale Kombination von 90 mg beim Aufwachen und 30 mg acht Stunden später. Ihr Arzt überprüft regelmäßig, wie gut Sie eine verschriebene Dosis vertragen, um die optimale Dosis zu bestimmen. Sie sollten immer die höchste verträgliche Dosiskombination nehmen, die Ihnen von Ihrem Arzt verschrieben wurde.

Wenn Sie andere Arzneimittel nehmen, welche die Wirkungen von Jinarc verstärken können, kann die Dosis reduziert werden. In diesem Fall kann Ihr Arzt Ihnen Jinarc-Tabletten mit 30 mg oder 15 mg Tolvaptan verschreiben, die einmal pro Tag am Morgen einzunehmen sind.

#### Art der Anwendung

Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut mit einem Glas Wasser.

Die Morgendosis Jinarc muss mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Jinarc eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Ihnen verschrieben wurde, **trinken Sie viel Wasser und setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt oder dem nächstgelegenen Krankenhaus in Verbindung**. Nehmen Sie Ihre Arzneimittelpackung mit, damit klar ist, was Sie eingenommen haben. Wenn Sie die höhere Dosis sehr spät am Tag nehmen, müssen Sie möglicherweise nachts häufiger zur Toilette gehen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Jinarc vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels vergessen haben, nehmen Sie am selben Tag die Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie Ihre Tabletten an einem Tag nicht einnehmen, nehmen Sie am nächsten Tag Ihre normale Dosis ein. Nehmen Sie **NICHT** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Jinarc abbrechen**

Wenn Sie die Einnahme von Jinarc abbrechen, können Ihre Nierenzysten so schnell wachsen wie vor dem Beginn Ihrer Behandlung mit Jinarc. Deshalb sollten Sie die Einnahme von Jinarc nur abbrechen,

wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die sofort ärztlich behandelt werden müssen (siehe Abschnitt 4) oder wenn Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Schwerwiegende Nebenwirkungen:**

**Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, kann es sein, dass Sie einer dringenden ärztlichen Behandlung bedürfen. Brechen Sie die Einnahme von Jinarc ab und setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung oder gehen Sie in das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie:**

- Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben
- Schwellungen im Gesicht, an den Lippen oder der Zunge, Juckreiz, generalisierten Hautausschlag oder starkes Giemen (keuchende Atmung) oder Kurzatmigkeit (Symptome einer allergischen Reaktion) haben

##### **Jinarc kann dazu führen, dass Ihre Leberfunktion beeinträchtigt wird.**

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Müdigkeit, Appetitverlust, Bauchschmerzen, dunkler Urin, Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut oder Augen), Hautjucken oder Gelenk- und Muskelschmerzen mit Fieber auftreten.

##### **Andere Nebenwirkungen:**

###### **Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen**

- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- verstärkter Harndrang, nächtlicher Harndrang oder häufigeres Wasserlassen
- Durst (der übermäßigen Wasserkonsum erfordert)

###### **Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen**

- erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Dehydrierung
- hohe Natrium-, Harnsäure- und Blutzuckerwerte
- Schlafstörungen
- Herzpochen
- Kurzatmigkeit
- Gefühl der Völle, Blähung oder Unwohlsein im Magen
- Verstopfung
- Sodbrennen
- Ausschlag
- Muskelzuckungen
- allgemeines Schwächegefühl
- Gewichtsverlust

###### **Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen**

- Anstieg der Bilirubinwerte (eine Substanz, welche die Gelbfärbung von Haut oder Augen bewirken kann) im Blut

## **Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar**

- allergische Reaktionen (siehe oben)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem\\*](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Jinarc aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton sowie dem Heftchen nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Jinarc enthält**

Der Wirkstoff ist: Tolvaptan.

Jede Jinarc 15 mg Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.

Jede Jinarc 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.

Jede Jinarc 45 mg Tablette enthält 45 mg Tolvaptan.

Jede Jinarc 60 mg Tablette enthält 60 mg Tolvaptan.

Jede Jinarc 90 mg Tablette enthält 90 mg Tolvaptan.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2), Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Magnesiumstearat, Indigocarmin, Aluminiumsalz.

### **Wie Jinarc aussieht und Inhalt der Packung**

Die verschiedenen Stärken der Jinarc-Tabletten haben unterschiedliche Formen und Prägungen:

15 mg Tablette: blau, dreieckig, mit „OTSUKA“ und „15“ auf einer Seite.

30 mg Tablette: blau, rund, mit „OTSUKA“ und „30“ auf einer Seite.

45 mg Tablette: blau, quadratisch, mit „OTSUKA“ und „45“ auf einer Seite.

60 mg Tablette: blau, modifiziert-rechteckig, mit „OTSUKA“ und „60“ auf einer Seite.

90 mg Tablette: blau, fünfeckig, mit der Prägung „OTSUKA“ und „90“ auf einer Seite.

Ihr Arzneimittel wird in folgenden Packungsgrößen geliefert:

*Jinarc 15 mg Tabletten:* Blisterstreifen mit 7 oder 28 Tabletten

*Jinarc 30 mg Tabletten:* Blisterstreifen mit 7 oder 28 Tabletten

*Jinarc 45 mg Tabletten + Jinarc 15 mg Tabletten:* Heftchen mit 14 (7 Tabletten der höheren Stärke + 7 Tabletten der geringeren Stärke), 28 (14 Tabletten der höheren Stärke + 14 Tabletten der geringeren Stärke) oder 56 (28 Tabletten der höheren Stärke + 28 Tabletten der geringeren Stärke) Tabletten

*Jinarc 60 mg Tabletten + Jinarc 30 mg Tabletten:* Heftchen mit 14 (7 Tabletten der höheren Stärke + 7 Tabletten der geringeren Stärke), 28 (14 Tabletten der höheren Stärke + 14 Tabletten der geringeren Stärke) oder 56 (28 Tabletten der höheren Stärke + 28 Tabletten der geringeren Stärke) Tabletten

*Jinarc 90 mg Tabletten + Jinarc 30 mg Tabletten:* Heftchen mit 14 (7 Tabletten der höheren Stärke + 7 Tabletten der geringeren Stärke), 28 (14 Tabletten der höheren Stärke + 14 Tabletten der geringeren Stärke) oder 56 (28 Tabletten der höheren Stärke + 28 Tabletten der geringeren Stärke) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs Framewood Road  
Wexham, SL3 6PJ  
Vereinigtes Königreich

### **Hersteller**

AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford, HR3 5PG  
Vereinigtes Königreich

oder

Almac Pharma Services Ltd.  
Almac House  
20 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5QD  
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49691 700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 441895 207 100

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33147 080 000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46854 528 660

**Vereinigtes Königreich**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

**ANHANG IV**

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUM  
ANTRAG AUF EIN-JAHRES-VERMARKTUNGSSCHUTZ**

## **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur**

- **Ein-Jahres-Vermarktungsschutz**

Der CHMP hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden Therapien von signifikantem klinischem Nutzen ist.