

Jinarc[®]▼ (tolvaptan)

Informationsbrochure til sundhedspersonale

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk, eller kontakte Otsuka Pharma Scandinavia AB direkte på opsab.vigilance@otsuka.se eller +46 8 545 28 660.

Indholdsfortegnelse

- 3** **Ordlister**
- 4** **Hvad er formålet med denne vejledning?**
- 5** **Hvad er Jinarc®?**
- 5** **Hvad er Jinarc® indiceret til?**
- 5** **Hvornår bør man undlade at påbegynde behandling med Jinarc®?**
- 6** **Hvilke særlige advarsler og forsigtighedsregler er der for brug af Jinarc®?**
- 8** **Hvilken dosis Jinarc® skal jeg ordinere?**
- 8** **Er det nødvendigt at justere dosis af Jinarc® hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens eller hos ældre?**
- 9** **Hvordan skal jeg behandle patienter med leverinsufficiens?**
 - Inden behandlingsstart**
 - I løbet af de første 18 måneder af behandlingen**
- 10** **Hvilke sikkerhedsspørgsmål bør jeg diskutere med patienter, der tager Jinarc®?**
 - Leverskade**
 - Væsketab**
 - Information om graviditet**
 - Kutan neoplasi**
 - Glaukom**
- 11** **Hvilke andre redskaber er til rådighed til at understøtte sikker brug af Jinarc®?**
 - Tjekliste for ordination**
 - Informationspjece til patienter**
 - Informationskort til patienter**
- 11** **Hvordan indberettes bivirkninger ved Jinarc®?**
- 11** **Hvor kan jeg få yderligere oplysninger?**

Forkortelser

ADPKD	Autosomal Polycystic Kidney Disease, på dansk autosomal dominant polycystisk nyresygdom
ALAT	Alanin-aminotransferase
ASAT	Aspartat-aminotransferase
BT	Total-bilirubin
ALP	Alkaline phosphatase, på dansk alkalisk phosphatase
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, på dansk estimeret filtrationshastighed
HCP	Healthcare professional, på dansk sundhedspersonale
INR	International normalized ratio, på dansk international normaliseret ratio
mg	Milligram
SmPC	Summary of product characteristics på dansk, produktresumé
ULN	Upper limit of normal, på dansk øvre grænse for normalværdi

Hvad er formålet med denne vejledning?

Denne vejledning er udarbejdet af Otsuka Pharma Scandinavia AB til ordinerende læger og andet sundhedspersonale, der er involveret i Jinarc® behandling af patienter med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD).

Denne vejledning vil gøre dig i stand til at:

- Forstå hvad Jinarc® er indiceret til, og hvordan det anvendes
- Være opmærksom på vigtige bivirkninger ved Jinarc®, og hvordan de forebygges
- Give vigtige sikkerhedsoplysninger til dine patienter
- Være opmærksom på de redskaber, der er til rådighed for Jinarc®, samt deres formål
- Være opmærksom på, hvordan bivirkninger skal indberettes

Dette dokument indeholder vigtige oplysninger om Jinarc®. Det anbefales også at læse produktresuméet, før Jinarc® ordineres eller dispenseres.

Hvad er Jinarc®?

Jinarc® indeholder tolvaptan, som blokerer vasopressins virkning ved V₂-receptorerne i nyrerne. Ved ADPKD fremskynder vasopressin proliferation af cystiske celler, der afgiver væske i cysterne. Prækliniske studier har vist, at blokering af vasopressins aktivitet nedsætter hastigheden af eller stopper cystedannelse hos ADPKD-modeller. Data fra kliniske forsøg viser, at Jinarc® nedsætter hastigheden af cystedannelse og hæmmer fald i nyrefunktionen¹.

Hvad er Jinarc® indiceret til?

Jinarc® er indiceret til at bremse progressionen af cysteudvikling og nyreinsufficiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD). Behandlingen initieres hos patienter i CKD stadium 1–4 med tegn på hurtigt progredierende sygdom.

Hvornår bør man undlade at påbegynde behandling med Jinarc®?

Jinarc® må ikke anvendes til patienter med en eller flere af følgende:

- Inden behandlingsstart: Forhøjede leverenzzymer og/eller tegn eller symptomer på leverskade, som opfylder kravene til permanent seponering af Jinarc®
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af følgende hjælpestoffer: majsstivelse, hydroxypropylcellulose, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, indigocarmin aluminiumlak (E132), benzazepin eller benzazepinderivater.
- Anuri
- Volumendepletering
- Hypernatriæmi
- Manglende evne til at opfatte eller reagere på tørst
- Graviditet eller amning
- Manglende evne eller villighed til at få udført en månedlig leverfunktionstest.

Hvilke særlige advarsler og forsigtighedsregler er der for brug af Jinarc®?

Jinarc® skal anvendes med forsigtighed til patienter med en eller flere af følgende:

Tilstand	Oplysninger
Forhøjede leverenzymmer (ASAT og/eller ALAT stabiliseret ikke højere end 3 x øvre grænse for normalværdien (ULN) Svært nedsat leverfunktion Cirrose	Jinarc® har været forbundet med idiosynkratisk forhøjede ALAT- og ASAT-niveauer i blodet med sjældne tilfælde af samtidigt forhøjet total-bilirubin (BT). Efter markedsføringen er der ved brug af tolvaptan til behandling af ADPKD rapporteret akut leversvigt, hvor levertransplantation var påkrævet.
Begrænset adgang til vand og dehydrering	Jinarc® kan medføre bivirkninger relateret til væsketab, f.eks. tørst, polyuri, nykturi og pollakisuri. Administration af Jinarc® inducerer rigelig aquaresis og kan forårsage dehydrering og øgning af serum-natrium. Jinarc® er kontraindiceret hos patienter med hypernatriæmi.
Delvis obstruktion af urinafløbet (f.eks. prostatahypertrofi)	Patienter med delvist obstrueret urinafløb, f.eks. patienter med prostatahypertrofi eller hæmmet vandladning, har en øget risiko for at udvikle akut retention.
Væske- og elektrolytforstyrrelser	Administration af Jinarc® inducerer rigelig aquaresis og kan forårsage dehydrering og øgning af serum-natrium. Jinarc er derfor kontraindiceret hos patienter med hypernatriæmi.
Abnorme natriumværdier i serum	Abnorme natriumværdier (hyponatriæmi eller hypernatriæmi) skal korrigeres inden behandlingsstart med Jinarc®
Anafylaksi	Der er indberettet meget sjældne tilfælde af anafylaksi efter første administration af Jinarc®.
Laktose- og galaktoseintolerans	Jinarc® indeholder hjælpestoffet laktose. Patienter med de sjældne, arvelige sygdomme galaktoseintolerans, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorption må ikke tage dette lægemiddel.
Diabetes mellitus	Jinarc® kan forårsage hyperglykæmi. Derfor skal der udvises forsigtighed ved behandling af diabetes-patienter med Jinarc®. Dette gælder især for patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes.
Øget urinsyrekoncentration	Nedsat urinsyreclearance fra nyrerne er en kendt bivirkning ved Jinarc®.
Brug af medicin, der sandsynligvis vil interagere med Jinarc®, f.eks.: <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A-hæmmere (f.eks. ketoconazol, flukonazol, grapefrugtjuice) • CYP3A-inducere (f.eks. rifampicin) • CYP3A-substrater (warfarin/ amiodaron) • Digoxin • Lægemidler der øger natrium-koncentrationen i serum • Vasopressinaloger • Diuretika eller ikke-diuretiske antihypertensiva • Transportørsubstrater 	For detaljeret information se Jinarc® SmPC afsnit 4.5.
Jinarc's® virkning på glomerulær filtrationsrate (GFR)	En reversibel reduktion i GFR er blevet observeret i ADPKD-studier ved indledningen af behandling med tolvaptan.

Monitorering

Der skal tages blodprøver for levertransaminaser og BT inden behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen.

Se afsnit 4.4 i Jinarc SmPC.

Patienter skal have adgang til vand (eller anden vandig væske) og være i stand til at drikke rigelige mængder af disse væsker. Endvidere skal patienterne drikke 1–2 glas væske før sengetid uden hensyn til, om de er tørstige. De skal drikke væske igen om natten efter hver episode af nykturi. Væskestatus skal monitoreres hos patienter, der tager Jinarc®, fordi behandlingen med Jinarc® kan medføre svær dehydrering, hvilket udgør en risikofaktor for nyredysfunktion

Der skal være opnået god urinproduktion inden start på og under behandlingen med Jinarc®.

Serumcreatinin, electrolytter og symptomer på forstyrret elektrolytbalance (f.eks. svimmelhed, besvimelse, palpitationer, konfusion, svækkelse, ustabil gang, hyperrefleksi, krampeanfald, koma) skal vurderes inden og efter behandlingsstart med Jinarc® for at monitorere for dehydrering. Væske- og elektrolytbalance skal monitoreres hos alle patienter.

Natriumabnormiteter (hyponatriæmi eller hypernatriæmi) skal korrigeres før indledning af behandling med Jinarc®.

Hvis der forekommer en anafylaktisk reaktion eller anden alvorlig, allergisk reaktion, skal Jinarc® øjeblikkeligt seponeres permanent, og relevant behandling indledes. Da overfølsomhed er en kontraindikation, må behandlingen aldrig påbegyndes igen efter en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner.

Diabetespatienter med forhøjet glukosekoncentration (f.eks. over 16,7 mmol/L eller 300 mg/dl) kan udvise pseudo hyponatriæmi. Denne tilstand skal ekskluderes inden og under behandling med Jinarc®.

Urinsyrekoncentrationerne skal evalueres inden behandlingsstart med Jinarc® og under behandlingen afhængigt af symptomer.

For detaljeret information se Jinarc® SmPC afsnit 4.5.

Hvilken dosis Jinarc® skal jeg ordinere?

- Den indledende dosis Jinarc® er 60 mg daglig opdelt i 45 mg + 15 mg (45 mg tages ved opvågning, 15 mg tages 8 timer senere)
- Optitrering til 90 mg (opdelt i 60 mg + 30 mg) dagligt, hvis det tolereres, mindst 1 uge efter begyndelsesdosis
- Yderligere optitrering til 120 mg (opdelt i 90 mg + 30 mg) dagligt, hvis det tolereres. Optitrering bør forsøges i titreringstrin med mindst 1 uges mellemrum.

Hos patienter, der tager kraftige CYP3A-hæmmere, bør Jinarc® administreres en gang dagligt i en dosis på 15 mg eller 30 mg.

Målet med dosistitreringen er at blokere vasopressins aktivitet ved V₂-receptoren i nyrene så fuldstændigt og vedvarende som muligt, mens der opretholdes en acceptabel væskebalance. Dosistitrering bør udføres med forsigtighed for at undgå, at høje doser ikke tolereres pga. for hurtig optitrering. Patienten bør vedligeholdes på den højest tolererede dosis.

Er det nødvendigt at justere dosis af Jinarc® hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens eller hos ældre?

Jinarc® er kontraindiceret hos patienter med anuri.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens, omend der ikke er udført studier med patienter med en creatininclearance under 10 ml/min. eller som er i dialyse. Risiko for leverskade hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (dvs. eGFR < 20) kan være øget. Disse patienter skal monitoreres tæt for hepatotoksicitet.

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med mild eller moderat leverinsufficiens (Child-Pugh klasse A og B). Der foreligger begrænsede oplysninger om patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh klasse C). Disse patienter bør behandles med forsigtighed, og leverenzymmer skal monitoreres regelmæssigt. Jinarc® bør kun anvendes hos cirrosepatienter, hvis nødvendigheden af at behandle opvejer risikoen ved behandlingen.

Jinarc® er kontraindiceret hos patienter med forhøjede leverenzymmer og/eller tegn på leverskade, der opfylder kriterierne for permanent seponering.

Stigende alder har ingen betydning for plasmakoncentrationerne af Jinarc®. Sikkerhed og effekt af Jinarc® hos ADPKD-patienter over 50 år er dog ikke dokumenteret. Tolvaptan anbefales ikke til den pædiatriske population.

Hvordan skal jeg behandle patienter med leverinsufficiens?

For at begrænse risikoen for signifikant og/eller irreversibel leverskade, skal der tages blodprøver for at måle levertransaminaser og BT inden behandling med Jinarc®. Derefter tages månedlige prøver, hvilket fortsættes hver måned i 18 måneder. Efter 18 måneder tages leverprøver hver 3. måned.

Inden behandlingsstart:

Hvis en patient inden behandlingsstart har abnorme ALAT-, ASAT- eller BT-værdier, som opfylder kriterierne for permanent seponering, er Jinarc® kontraindiceret. Hvis abnorme baselineværdier ligger under grænseværdierne for permanent seponering, kan behandling kun initieres, hvis de potentielle fordele ved behandling opvejer de potentielle risici, og der skal tages hyppigere leverfunktionsprøver.

I løbet af de første 18 måneder af behandlingen:

Jinarc® kan i de første 18 måneders behandling kun gives til patienter, hvis læge har fastslået, at leverfunktionen kan understøtte fortsat behandling.

Ved symptomdebut eller tegn på leverskade, eller hvis der måles abnorme ALAT- eller ASAT-værdier under behandlingen, skal administration af Jinarc® afbrydes, og der tages nye prøver, herunder ALAT, ASAT, BT og alkalisk phosphatase (ALP), så hurtigt som muligt (ideelt inden for 48-72 timer). Prøverne skal udføres hyppigere, indtil symptomerne/tegnene/laboratorieprøverne stabiliseres eller bedres, hvorefter behandling med Jinarc® kan genoptages.

Hvis ALAT- og ASAT-værdierne forbliver under 3 x ULN, kan behandling med Jinarc® fortsættes med forsigtighed, med hyppig monitorering ved samme eller lavere dosis, da transaminaseværdierne lader til at stabilisere sig under fortsat behandling hos visse patienter.

Jinarc® behandlingen bør afbrydes efter bekræftelse af vedvarende eller forhøjede transaminaseværdier og skal seponeres permanent, hvis der forekommer signifikant øgning og/eller symptomerne på leverskade er vedvarende. Anbefalede retningslinjer for permanent seponering inkluderer:

- ALAT eller ASAT > 8 x ULN
- ALAT eller ASAT > 5 x ULN i mere end 2 uger
- ALAT eller ASAT > 3 x ULN og BT > 2 x ULN eller INR (international normaliseret ratio) > 1,5
- ALAT eller ASAT > 3 x ULN med vedvarende symptomer på leverskade som nævnt ovenfor.

Der findes en tjekliste til sundhedspersonalet, som kan bidrage til at beslutningen om behandlingen skal fortsættes hos patienter, der udviser tegn og symptomer på leverskade.

Det er vigtigt at indberette bivirkninger, der involverer leverskade, herunder ASAT- eller ALAT-værdier over 3 x ULN.

Hvis ALT- og AST-niveauer forbliver under 3 gange den øvre normalgrænse (ULN), må behandlingen med Jinarc genstartes med forsigtighed, med hyppig kontrol, ved den samme eller lavere dosis, da transaminaseniveauer hos nogle patienter lader til at stabilisere sig ved fortsat behandling.

Indberet venligst alle formodede bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk, eller kontakte Otsuka Pharma Scandinavia AB direkte på opsab.vigilance@otsuka.se eller +46 8 545 28 660.

Hvilke sikkerheds- spørgsmål bør jeg diskutere med patienter, der behandles med Jinarc®?

Leverskade

Patienterne bør informeres om de nødvendige, regelmæssige blodprøver, der skal tages for at kontrollere risikoen for leverskade, mens de tager Jinarc®. Monitorering for symptomer, der kan være tegn på leverskade (f.eks. træthed, anoreksi, kvalme, ubehag i øvre abdomen, opkastning, feber, udslæt, pruritus, mørkfarvet urin eller gulsot), bør også diskuteres. Patienterne bør rådgives om at indberette sådanne bivirkninger øjeblikkeligt, hvis de forekommer.

Væsketab

Jinarc® kan medføre bivirkninger relateret til væsketab, f.eks. tørst, polyuri, nykturi og pollakisuri. Patienterne skal instrueres i at drikke vand eller andre vandige væsker, selvom de ikke er tørstige, for at undgå stor tørst eller dehydrering. Derudover skal patienterne rådes til at drikke 1–2 glas væske inden sengetid, uanset om de føler tørst, og at drikke væske om natten, hver gang de har nykturi.

Information om graviditet

Jinarc® er kontraindiceret ved undfangelse og graviditet, da det kan resultere i udviklingsanomalier hos fostret. Jinarc er også kontraindiceret under amning. Derfor bør patienterne frarådes at blive gravide, mens de tager Jinarc®, og i 30 dage efter behandlingen med Jinarc® er stoppet.

Fertile kvinder skal rådes til at bruge mindst én effektiv præventionsmetode i mindst 4 uger inden behandlingen, under behandlingen – selv ved afbrudt dosisafbrydelser – og i mindst 4 uger efter, at behandlingen med Jinarc® er stoppet. Fertile kvinder bør rådes til at være forsigtige ved brug af østrogenholdig kontraception, fordi det kvindelige hormon østrogen formodes at være involveret i udvikling og vækst af levercyster.

Kvindelige patienter skal opfordres til at informere den behandlingsansvarlige læge med det samme, hvis de bliver gravide, eller hvis de tror, de er blevet gravide, mens de tager Jinarc®, og inden for 30 dage efter behandlingen med Jinarc® er stoppet. Kvinder skal frarådes at amme, mens de tager Jinarc®, og i mindst én måned efter de er stoppet med at tage Jinarc®.

Kutan neoplasi

I kontrollerede kliniske forsøg med Jinarc® var der hos patienterne en hyppigere forekomst af kutan neoplasi (især basalt cellekarcinom) i sammenligning med placebogruppen. Selvom der ikke kan fastslås et kausalt forhold mellem Jinarc® og en højere forekomst af kutan neoplasi, bør det overvejes at foretage relevante hudundersøgelser og behandling af patienterne inden og under behandling med Jinarc®.

Glaukom

I kontrollerede kliniske forsøg med Jinarc® blev der observeret glaukom og øget intraokulært tryk hos en større del af patienter behandlet med Jinarc® end hos patienter behandlet med placebo. Dog var hyppigheden af glaukom og øget intraokulært tryk lav i begge grupper.

Selvom der ikke er en tydelig kausal sammenhæng mellem behandling med Jinarc® og forekomsten af glaukom, bør det overvejes at foretage regelmæssige øjenundersøgelser inden og under behandling med Jinarc®.

Hvilke andre redskaber er der til rådighed til at understøtte sikker brug af Jinarc®?

Alle nyligt godkendte lægemidler kræver en risikostyringsplan, og for visse er der yderligere risikominimeringsredskaber ud over de nævnte i produktresuméet. Udover denne vejledning inkluderer andre redskaber til støtte for sundhedspersonalets brug af Jinarc® en tjekliste for ordination, en informationspjece til patienter og et informationskort til patienter. Disse er beskrevet i detaljer herunder:

Tjekliste for ordination:

Tjeklisten for ordination er udformet til at vurdere egnetheden hos patienter, der er blevet identificeret som kandidater til behandling med Jinarc®. Tjeklisten kan bruges ved behandlingsstart og regelmæssigt efterfølgende for at monitorere patienter og understøtte korrekt brug af Jinarc®. Ved behandlingsstart hjælper tjeklisten med kontrol for kontraindikationer og forsigtighedstilstande mhp. passende ordination. Den minder sundhedspersonalet om at instruere patienten i korrekt brug af lægemidlet. Hos patienter i vedvarende behandling kan tjeklisten hjælpe sundhedspersonalet med vigtige prøver for at kontrollere patientens tilstand, og den indeholder en algoritme, der kan hjælpe med at beslutte, om patienten skal fortsætte med samme dosis, eller om dosis skal ændres baseret på tolerabilitet.

Informationspjece til patienter:

Informationspjece til patienter indeholder en oversigt over de vigtigste oplysninger, som patienten bør være opmærksom på under behandling med Jinarc®. Den bør udleveres til patienterne, så de kan lære mere om dosering, korrekt brug og sikkerhedsspørgsmål, som de skal være opmærksomme på under behandling med Jinarc®. I informationspjece bedes patienterne også om at kontakte lægen, hvis de er bekymrede for at have tegn eller symptomer på leverskade.

Informationskort til patienter:

Informationskortet til patienter indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger om Jinarc® for patienter og akutberedskab. Det indeholder oplysninger om hepatotoksisitet, svær dehydrering samt råd om håndtering, hvis sådanne symptomer skulle forekomme. Informationskortet skal udfyldes og udleveres til patienten af lægen eller sygeplejersken. Patienten skal altid bære kortet på sig (f.eks. i pungen, tasken).

Hvordan skal bivirkninger ved Jinarc® indberettes?

Indberet venligst alle formodede bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk, eller kontakte Otsuka Pharma Scandinavia AB direkte på opsab.vigilance@otsuka.se eller +46 8 545 28 660.

Hvor kan jeg få yderligere oplysninger?

Yderligere oplysninger kan fås på www.pro.medicin.dk eller www.ema.europa.eu.

Leveres af:

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Birger Jarlsgatan 27
111 45 Stockholm
Sverige

www.otsuka.dk



Dato for udarbejdelse: 10/2018
Jobnr.: II/009, II/015 & II/016