

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jinarc 15 mg tabletės  
Jinarc 30 mg tabletės  
Jinarc 45 mg tabletės  
Jinarc 60 mg tabletės  
Jinarc 90 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Jinarc 15 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg tolvaptano.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 15 mg tabletėje yra apytiksliai 35 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

### Jinarc 30 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 30 mg tabletėje yra apytiksliai 70 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

### Jinarc 45 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 45 mg tolvaptano.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 45 mg tabletėje yra apytiksliai 12 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

### Jinarc 60 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 60 mg tolvaptano.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 60 mg tabletėje yra apytiksliai 16 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

### Jinarc 90 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 90 mg tolvaptano.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje 90 mg tabletėje yra apytiksliai 24 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

### Jinarc 15 mg tabletės

Mėlyna, trikampė (didžioji ašis: 6,58, mažoji ašis: 6,20 mm), nedaug išgaubta, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „15“.

### Jinarc 30 mg tabletės

Mėlyna, apvali (skersmuo: 8 mm), nedaug išgaubta, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „30“.

#### Jinarc 45 mg tabletės

Mėlyna, kvadratinė (kraštinė: 6,8 mm, didžioji ašis: 8,2 mm), nedaug išgaubta, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „45“.

#### Jinarc 60 mg tabletės

Mėlyna, modifikuota stačiakampė (didžioji ašis: 9,9 mm, mažoji ašis: 5,6 mm), nedaug išgaubta, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „60“.

#### Jinarc 90 mg tabletės

Mėlyna, penkiakampė (didžioji ašis: 9,7 mm, mažoji ašis: 9,5 mm), nedaug išgaubta, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „90“.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Jinarc skirtas autosominės dominuojančios policistinės inkstų ligos (ADPIL) sukeltų cistų ir inkstų nepakankamumo vystymuisi sulėtinti suaugusiesiems, kuriems pradedant gydymą nustatyta 1–4 stadijos lėtinė inkstų liga (LIL), kai yra greito ligos progresavimo įrodymų (žr. 5.1 skyrių).

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą tolvaptanu reikia pradėti ir stebėti prižiūrint gydytojui, turinčiam kompetencijos gydyti ADPIL ir visiškai suvokiančiam gydymo tolvaptanu riziką, įskaitant toksiškumą kepenims, bei stebėjimo reikalavimus (žr. 4.4 skyrių).

#### Dozavimas

Jinarc skiriamas du kartus per parą, dozę paskirstant po 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg arba 90 mg + 30 mg. Rytinę dozę reikia suvartoti mažiausiai 30 minučių prieš pusryčius. Antrą paros dozę reikia suvartoti valgio metu arba nevalgius. Pagal padalytąjį dozavimą skiriama suminė paros dozė yra 60 mg, 90 mg arba 120 mg.

#### *Dozės titravimas*

Pradinė dozė yra 60 mg tolvaptano per parą paskirstant po 45 mg ir 15 mg (45 mg suvartojami pabudus prieš pusryčius, 15 mg – po 8 valandų). Pradinė dozė palaipsniui didinama iki 90 mg tolvaptano paros dozės (paskirstant po 60 mg ir 30 mg) ir po to – iki tikslinės 120 mg tolvaptano paros dozės (paskirstant po 90 mg ir 30 mg), jeigu pacientas ją toleruoja, o laikotarpiai tarp dozių keitimo turi būti ne trumpesni kaip savaitė. Dozes titruoti reikia atsargiai, įsitikinus, kad didesnės dozės nėra blogai toleruojamos per visą greito dozių didinimo laikotarpį. Remiantis toleravimo duomenimis pacientui dozė galima sumažinti. Pacientai turi vartoti didžiausią toleruojamą tolvaptano dozę.

Dozės titravimo tikslas yra kuo daugiau ir pastoviau blokuoti vazopresino aktyvumą inkstų V2 receptoriuose, išlaikant priimtina skysčių balansą (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama matuoti šlapimo osmoliariškumą, siekiant stebėti vazopresino slopinamojo poveikio tinkamumą. Reikia apsvarstyti galimybę periodiškai stebėti plazmos osmoliariškumą arba natrio kiekį serume (plazmos osmoliariškumui apskaičiuoti) ir (arba) kūno svorį, siekiant stebėti dehidratacijos, atsirandančios dėl tolvaptano skysčių šalinimo poveikio, riziką, kai pacientas suvartoja nepakankamai vandens.

Jinarc saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems 5 stadijos LIL, neištirti, todėl gydymą tolvaptanu reikia nutraukti, jeigu inkstų nepakankamumas progresuoja iki 5 stadijos LIL (žr. 4.4 skyrių).

Gydymą būtina nutraukti, jeigu pacientas neįstengia ar neturi galimybės pakankamai atsigerti (žr. 4.4 skyrių).

Tolvaptano negalima vartoti su greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių). Pacientams reikia nurodyti gerti pakankamą kiekį vandens ir kitų vandeninių skysčių (žr. 4.4 skyrių).

*Dozės koregavimas pacientams, vartojantiems stiprių CYP3A inhibitorių*

Jeigu pacientas vartoja stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.5 skyrių), tolvaptano dozės reikia mažinti taip:

Tolvaptano padalytoji paros dozė	Sumažinta dozė (kartą per parą)
90 mg + 30 mg	30 mg (toliau mažinti iki 15 mg, jeigu 30 mg blogai toleruojama)
60 mg + 30 mg	30 mg (toliau mažinti iki 15 mg, jeigu 30 mg blogai toleruojama)
45 mg + 15 mg	15 mg

*Dozės koregavimas pacientams, vartojantiems vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių*

Jeigu pacientas vartoja vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių, tolvaptano dozės reikia mažinti taip:

Tolvaptano padalytoji paros dozė	Sumažinta padalytoji dozė
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Jeigu pacientas negali toleruoti sumažintų tolvaptano dozių, reikia svarstyti tolesnio mažinimo galimybę.

Ypatingos populiacijos

*Senyvi pacientai*

Vyresnis amžius neturi poveikio tolvaptano koncentracijai plazmoje. Tolvaptano saugumo ir veiksmingumo duomenų ADPIL sergantiems vyresniems nei 55 metų pacientams nepakanka (žr. 5.1 skyrių).

*Inkstų funkcijos sutrikimas*

Tolvaptano negalima skirti pacientams, kuriems yra anurija (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Klinikinių tyrimų su tiriamaisiais, kurių glomerulų filtracijos greičio indeksai  $< 10$  ml/min., arba su pacientais, kuriems atliekamos dializės, nevykdyta. Pacientams, kuriems sunkiai sutrikusi inkstų funkcija (t. y. apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis aGFG  $< 20$ ), gali padidėti kepenų pažaidos rizika. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl toksiškumo kepenims. Ankstyvosios 4 stadijos LIL sergančių pacientų duomenų yra daug mažiau, palyginti su 1, 2 arba 3 stadijos pacientais (žr. 5.1 skyrių). Apie pacientus, sergančius vėlyvosios 4 stadijos LIL (aGFG  $< 25$  ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), duomenų nepakanka. Apie pacientus, sergančius 5 stadijos LIL, duomenų nėra. Gydymą tolvaptanu reikia nutraukti, jeigu inkstų nepakankamumas progresuoja iki 5 stadijos LIL (žr. 4.4 skyrių).

*Kepenų funkcijos sutrikimas*

Jei yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pacientui reikia kruopščiai įvertinti gydymo Jinarc naudą ir riziką. Pacientus būtina gydyti atsargiai ir reguliariai stebėti kepenų fermentų tyrimų rodiklius (žr. 4.4 skyrių).

Jinarc negalima vartoti, jei pacientams padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ir (arba) yra kepenų pažaidos požymių ar simptomų prieš pradedant gydymą, nes tai atitinka reikalavimą visiškai nutraukti tolvaptano vartojimą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo (Child-Pugh A ir B klasės), dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Tolvaptano saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra. Tolvaptanas nerekomenduojamas vaikų amžiaus grupei.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletes reikia praryti nekramtant, užgeriant stikline vandens.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba benzazepinui ar benzazepino dariniams (žr. 4.4 skyrių);
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ir (arba) kepenų pažaidos požymiai ar simptomai prieš pradėdant gydymą gydymo pradžia, atitinkantys reikalavimą visiškai nutraukti tolvaptano vartojimą (žr. 4.4 skyrių);
- Anurija;
- Skysčių kiekio sumažėjimas;
- Hipernatremija;
- Troškulio nejautimas ar nereagavimas į jį;
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių);
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Idiosinkrazinis toksinis poveikis kepenims

Tolvaptanas siejamas su idiosinkraziniu alanino ir aspartatoamino transferazių (ALT ir AST) aktyvumo padidėjimu kraujyje, retkarčiais lydimo bendro bilirubino (BB) kiekio padidėjimo kraujyje.

Poregistraciniu laikotarpiu skiriant tolvaptano ADPIL gydyti gauta duomenų apie ūminį kepenų nepakankamumą, dėl kurio reikėjo persodinti kepenis.

Dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo ADPIL sergantys pacientai, hepatoceliulinė pažaida (kai ALT padidėjo > 3 k VNR) pasireiškė per 3–14 mėnesių nuo gydymo pradžios ir šis padidėjimas buvo grįžtamas, ALT aktyvumas sumažėjo iki < 3 k. VNR per 1–4 mėnesius. Nors šie vienalaikiai padidėjimai išnykdavo greitai nutraukus tolvaptano vartojimą, jie reiškia reikšmingos kepenų pažaidos tikimybę. Panašūs pokyčiai vartojant su kitais vaistiniais preparatais buvo siejami su negrįžtamo ir potencialiai pavojingos gyvybei kepenų pažaidos tikimybe (žr. 4,8 skyrių).

#### **Vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi griežtai laikytis toliau nurodytų saugumo priemonių.**

Kad sumažėtų reikšmingos ir (arba) negrįžtamos kepenų pažaidos rizika, prieš pradėdant gydymą Jinarc, po to kas mėnesį 18 mėnesių ir vėliau reguliariais 3 mėnesių intervalais reikia atlikti kepenų transaminazių ir bilirubino kraujo tyrimus. Taip pat rekomenduojama kartu stebėti, ar nepasireiškia simptomų, kurie galėtų reikšti kepenų pažaidą (pvz., nuovargis, anoreksija, pykinimas, diskomfortas dešinėje viršutinėje pilvo srityje, vėmimas, karščiavimas, išbėrimas, niežėjimas, tamsus šlapimas arba gelta).

Jeigu prieš pradėdant gydymą paciento ALT, AST aktyvumas ar BB kiekis yra pakitęs, kas atitinka visiško gydymo nutraukimo kriterijus (žr. toliau), tolvaptano vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių). Jei pradinis lygis nenormalus, bet nesiekia visiško gydymo nutraukimo ribos, gydymą galima pradėti,

jeigu galima jo nauda nusveria riziką, o kepenų funkcijos tyrimus tokiu atveju būtina atlikti dažniau. Rekomenduojama kepenų specialisto konsultacija.

Pirmuosius 18 gydymo mėnesių Jinarc galima duoti tik tiems pacientams, kurių gydytojas nusprendė, kad kepenų funkcija pakels nuolatinį gydymą.

Atsiradus simptomų ar požymių, rodančių kepenų pažeidimą, arba gydymo metu nustatčius kliniškai reikšmingą ALT ar AST aktyvumo padidėjimą, Jinarc vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir kuo greičiau atlikti pakartotinius tyrimus, įtraukiant ALT, AST, BB bei šarminės fosfatazės (ŠF) tyrimus (idealu – per laikotarpį nuo 48 valandų iki 72 valandų). Reikia atlikti dažnesnius tyrimus, kol simptomai, požymiai ar laboratoriniai pakitimai stabilizuosis arba išnyks ir vėl bus galima pradėti skirti Jinarc.

Pagal naujausią klinikinę praktiką gydymą Jinarc rekomenduojama nutraukti patvirtinus ilgalaikį ar didėjantį transaminazių kiekį ir vartojimą nutraukti visam laikui, jeigu išlieka reikšmingas padidėjimas ir (arba) kepenų pažeidimo klinikiniai simptomai.

Rekomenduojamos nutraukimo visam laikui gairės:

- ALT arba AST > 8 kartai VNR;
- ALT arba AST > 5 kartai VNR ilgiau nei 2 savaites;
- ALT arba AST > 3 kartai VNR ir (BB > 2 kartai VNR arba tarptautinis normalizuotas santykis [INR] > 1,5);
- ALT arba AST > 3 kartai VNR esant nuolatiniais pirmiau išvardytiems kepenų pažeidimo simptomams.

Jeigu ALT ir AST kiekis lieka žemiau ribos, 3 kartus viršijančios VNR, gydymą Jinarc galima atsargiai vėl pradėti ta pačia arba mažesne doze, dažnai stebint, kadangi transaminazių aktyvumas tęsiant gydymą daliai pacientų atrodo stabilizavosi.

### Galimybė atsigerti vandens

Tolvaptanas gali sukelti nepageidaujamas reakcijas, susijusias su vandens netekimu, pvz., troškulį, poliuriją, nikturiją ir poliakiuriją (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientai turi turėti galimybę atsigerti vandens (ar kitų vandeninių skysčių) ir įstengti išgerti pakankamą jų kiekį (žr. 4.2 skyrių). Pacientams reikia nurodyti išgerti vandens ar kitų vandeninių skysčių atsiradus pirmiesiems troškulio požymiams, kad išvengtų per didelio troškulio ar dehidratacijos.

Be to, pacientai turi išgerti nuo 1 iki 2 stiklinių skysčio prieš eidami miegoti, nesvarbu, ar yra ištroškę, ir papildyti skysčių kiekį naktį su kiekvienu nikturijos epizodu.

### Dehidratacija

Reikia stebėti tolvaptaną vartojančių pacientų skysčių kiekio būklę, nes dėl gydymo tolvaptanu gali išsivystyti sunki dehidratacija, kuri yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnys. Patartina stebėti tikslų kūno svorį. Progresuojantis kūno svorio mažėjimas gali būti ankstyvasis progresuojančios dehidratacijos požymis. Jeigu atsirado dehidratacija, imkitės reikiamų veiksmų. Tai galėtų būti tolvaptano dozės neįvertinimas ar sumažinimas ir didesnis skysčių suvartojimas. Specialių atsargumo priemonių reikia imtis pacientams, sergantiems ligomis, dėl kurių sutrinka skysčių suvartojimas, arba turintiems didesnę skysčių netekimo riziką, pvz., dėl vėmimo ar viduriavimo.

### Šlapimo takų obstrukcija

Turi būti užtikrinamas šlapimo ištekėjimas. Pacientams, kuriems yra dalinė šlapimo takų obstrukcija, pvz., sergant prostatos hipertrofija ar sutrikus šlapinimuisi, gresia didesnė ūminio šlapimo susilaikymo rizika.

### Skysčių ir elektrolitų balansas

Reikia stebėti visų pacientų skysčių ir elektrolitų būseną. Paskyrus tolvaptaną gausiai išskiriami skysčiai, gali atsirasti dehidracija ir serume padidėti natrio kiekis (žr. 4.8 skyrių). Jo negalima skirti pacientams, kuriems yra hipernatremija (žr. 4.3 skyrių). Todėl, siekiant stebėti dėl dehidracijos, prieš pradėdant vartoti tolvaptaną ir pradėjus vartoti reikia įvertinti kreatinino kiekį serume, elektrolitų kiekį ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimų požymius (pvz., svaigulį, alpimą, palpitacijas, sumišimą, silpnumą, nestabilią eisena, hiperrefleksiją, traukulius, komą).

Jei gydoma ilgą laiką, elektrolitų kiekį reikia stebėti mažiausiai kas tris mėnesius.

### Natrio kiekio serume pokyčiai

Prieš pradėdant gydymą tolvaptanu reikia koreguoti natrio kiekio pakitimus (hiponatremija arba hipernatremija).

### Anafilaksija

Remiantis patirtimi, įgyta po vaistinio preparato registracijos, paskyrus tolvaptaną anafilaksija (įskaitant anafilaksinį šoką ir generalizuotą išbėrimą) labai reta. Šio tipo reakcija įvyko tolvaptano pavartojus pirmą kartą. Gydymo metu pacientus būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems diagnozuota padidėjusio jautrumo benzazepinams arba benzazepino dariniams (pvz., benazepriliui, konivaptanui, fenoldopamo mezilatui arba mirtazapinui) reakcijų, gali kilti padidėjusio jautrumo tolvaptanui reakcijų (žr. 4.3 skyrių).

Kilus anafilaksinei reakcijai ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, reikia nedelsiant nutraukti tolvaptano vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą. Kadangi padidėjęs jautrumas yra kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių), jei pasireiškė anafilaksinė reakcija ar kitokia sunki alerginė reakcija, gydymo niekada negalima atnaujinti.

### Cukrinis diabetas

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurių gliukozės koncentracija padidėjusi (pvz., viršija 300 mg/dl), gali pasireikšti pseudohiponatremija. Prieš pradėdant gydymą tolvaptanu ir gydant reikia atmesti šios būklės tikimybę.

Tolvaptanas gali sukelti hiperglikemiją (žr. 4.8 skyrių). Todėl cukriniu diabetu sergančius pacientus tolvaptanu reikia gydyti atsargiai. Ypač tai taikoma pacientams, jei jie serga 2 tipo cukriniu diabetu ir jis nėra tinkamai valdomas.

### Padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis

Žinoma, kad dėl tolvaptano poveikio sumažėja šlapimo rūgšties klirensas per inkstus. Dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo ADPIL sergantys pacientai, potencialiai kliniškai reikšmingas šlapimo rūgšties padidėjimas (daugiau nei 10 mg/dl) dažniau registruotas tolvaptanu gydytiems pacientams (6,2 %), palyginti su placebo gydytais pacientais (1,7 %). Podagros nepageidaujamos reakcijos taip pat dažniau nustatytos tolvaptanu gydytiems pacientams (28 iš 961, 2,9 %) nei placebo gavusiems pacientams (7 iš 483, 1,4 %). Be to, dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo tyrimo metu pastebėta, kad tokie pacientai vartoja daugiau alopurinolio ir kitų vaistinių preparatų nuo podagros. Poveikis šlapimo rūgšties kiekiui serume priskiriamas grįžtamiems inkstų hemodinamikos pokyčiams, kurie įvyksta reaguojant į tolvaptano poveikį šlapimo osmoliariškumui ir gali būti kliniškai reikšmingi. Tačiau šlapimo rūgšties padidėjimo ir (arba) podagros reakcijos nebuvo sunkios ir dėl jų gydymas dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime nebuvo nutrauktas. Šlapimo rūgšties koncentraciją reikia įvertinti prieš pradėdant gydymą Jinarc ir, kai indikuotina, pagal simptomus gydymo metu.

## Tolvaptano poveikis glomerulų filtracijos greičiui (GFG)

ADPIL tyrimų metu pradėjus gydymą tolvaptanu buvo pastebėtas grįžtamas GFG sumažėjimas.

## Lėtinė inkstų liga

Jinarc saugumo ir veiksmingumo pacientams, sergantiems vėlyvosios 4 stadijos LIL (aGFG < 25 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), duomenų nepakanka. Apie pacientus, sergančius 5 stadijos LIL, duomenų nėra. Gydymą tolvaptanu reikia nutraukti, jeigu inkstų nepakankamumas progresuoja iki 5 stadijos LIL.

## Laktozė

Jinarc sudėtyje yra laktozės (pagalbinės medžiagos). Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis tolvaptano farmakokinetikai

#### *CYP3A inhibitoriai*

Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai (pvz., amprenaviras, aprepitantas, atazanaviras, ciprofloksacinas, krizotinibas, darunaviras / ritonaviras, diltiazemas, eritromicinas, flukonazolas, fosamprenaviras, imatinibas, verapamilis) arba stiprūs CYP3A inhibitoriai (pvz., itrakonazolas, ketokonazolas, ritonaviras, klaritromicinas), tolvaptano ekspozicija padidėja.

Tolvaptaną skiriant kartu su ketokonazolu, 440 % padidėjo plotas po laiko koncentracijos kreive (AUC) ir 248 % padidėjo didžiausia nustatyta tolvaptano koncentracija plazmoje (C<sub>max</sub>).

Tolvaptano skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi flukonazolu, tolvaptano AUC padidėjo 200 %, o C<sub>max</sub> – 80 %.

Tolvaptaną vartojant kartu su greipfrutų sultimis, vidutinio stiprumo ar stiprių CYP3A inhibitoriumi, didžiausia tolvaptano koncentracija (C<sub>max</sub>) padidėjo dvigubai.

Pacientams, vartojantiems vidutinio stiprumo ar stiprių CYP3A inhibitorių, rekomenduojama sumažinti tolvaptano dozę (žr. 4.2 skyrių). Pacientus, vartojančius vidutinio stiprumo ar stiprių CYP3A inhibitorių, reikia gydyti atsargiai, ypač jei inhibitorių vartojama dažniau nei kartą per parą.

#### *CYP3A induktoriai*

Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., rifampicinas), sumažėja tolvaptano ekspozicija ir veiksmingumas. Tolvaptaną skiriant kartu su rifampicinu tolvaptano C<sub>max</sub> ir AUC sumažėja apie 85 %. Todėl reikia vengti tolvaptaną skirti kartu su stipriais CYP3A induktoriais (pvz., rifampicinu, rifabutinu, rifapentinu, fenitoinu, karbamazepinu ir jonažolių preparatais).

#### *Skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, didinančiais natrio koncentraciją serume*

Nėra klinikiniais tyrimais pagrįstos tolvaptano vartojimo kartu su hipertoniiniu natrio chlorido tirpalu, geriamųjų formų natriu ir vaistiniais preparatais, kurie didina natrio koncentraciją serume, patirties. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra daug natrio, pvz., šnypštieji (putojantys) analgetiniai preparatai ir tam tikri vaistiniai preparatai nuo virškinimo sutrikimų, turintys natrio, taip pat gali didinti natrio koncentraciją serume. Tolvaptaną vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie didina natrio koncentraciją serume, gali padidėti hipernatremijos atsiradimo rizika (žr. 4.4 skyrių), todėl jų vartoti kartu nerekomenduojama.

#### *Diuretikai*



Tolvaptanas nebuvo plačiai tiriamas esant ADPIL, skiriant kartu su diuretikais. Nors atrodo, jog nėra sinerginio ar suminio poveikio tolvaptaną vartojant kartu su kilpiniais ir tiazidiniais diuretikais, egzistuoja tikimybė, kad kiekviena preparatų klasė gali sukelti sunkią dehidrataciją, kuri yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnys. Jeigu išryškėjo dehidratacija ar inkstų funkcijos sutrikimas, reikia imtis tinkamų veiksmų. Tai gali būti tolvaptano ir (arba) diuretikų vartojimo nutraukimas ar dozės sumažinimas ir skysčių suvartojimo didinimas. Būtina įvertinti kitas galimas inkstų funkcijos sutrikimo ar dehidratacijos priežastis ir imtis priemonių.

#### Tolvaptano poveikis kitų preparatų farmakokinetikai

##### *CYP3A substratai*

Tolvaptanas, CYP3A substratas, neturėjo poveikio kai kurių kitų CYP3A substratų (pvz., varfarino ar amjodarono) koncentracijoms sveikų tiriamųjų plazmoje. Tolvaptanas 1,3–1,5 karto padidino lovastatino kiekį plazmoje. Nors šis padidėjimas neturi klinikinės reikšmės, tai reiškia, kad tolvaptanas gali padidinti CYP3A4 substratų ekspoziciją.

##### *Nešiklių substratai*

*P-glikoproteino substratai.* Tyrimai *in vitro* rodo, kad tolvaptanas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas ir konkurencinis inhibitorius. Pastovios digoksino koncentracijos padidėjo (1,3 karto – didžiausia nustatyta koncentracija plazmoje [ $C_{max}$ ] ir 1,2 karto – plotas po koncentracijos plazmoje – laiko kreivė dozavimo laikotarpiu [ $AUC_T$ ]), kai digoksinas buvo skiriamas su keliomis 60 mg tolvaptano dozėmis kartą per parą. Todėl reikia gydyti atsargiai ir įvertinti, ar pacientams, kuriems skiriama digoksino ar kitų siauro terapinio lango P-gp substratų (pvz., dabigatrano), nebus per didelio poveikio, kai gydoma tolvaptanu.

*OATP1B1, OAT3, BCRP ir OCT1.* Tyrimai *in vitro* rodo, kad tolvaptanas arba jo oksibutyris metabolitas gali slopinti OATP1B1, OAT3, BCRP ir OCT1 nešiklius. Tolvaptaną (90 mg) skyrus kartu su BCRP substratu rozuvastatinu (5 mg), rozuvastatino  $C_{max}$  ir  $AUC_T$  padidėjo atitinkamai 54 % ir 69 %. Jei BCRP substratai (pvz., sulfasalazinas) skiriami kartu su tolvaptanu, pacientus reikia gydyti atsargiai ir įvertinti, ar nesustiprėjo šių vaistinių preparatų poveikis.

Rozuvastatino (OATP1B1 substrato) arba furozemido (OAT3 substrato) vartojimas sveikiems asmenims, kurių oksibutiro rūgšties metabolito (OATP1B1 ir OAT3 inhibitorius) koncentracija plazmoje yra padidėjusi, reikšmingai nepakeitė rozuvastatino ar furozemido farmakokinetikos. 3 fazės pagrindiniame tyrime dažniausiai vartoti statinai (pvz., rozuvastatinas ir pitavastatinas) yra OATP1B1 arba OATP1B3 substratai, tačiau nepageidaujamų reiškinų duomenų skirtumo 3 fazės pagrindinio tolvaptano tyrimo metu ADPIL nenustatyta.

Jei OCT1 substratai (pvz., metforminas) skiriami kartu su tolvaptanu, pacientus reikia gydyti atsargiai ir įvertinti, ar nesustiprėjo šių vaistinių preparatų poveikis.

##### *Diuretikai arba kitas (-i) vaistinis (-iai) preparatas (-ai) nuo hipertenzijos (ne diuretikai)*

ADPIL tyrimų metu kraujospūdis stovint nebuvo reguliariai matuojamas. Todėl negalima atmesti ortostatinės / kūno padėties hipotenzijos dėl farmakodinaminės sąveikos su tolvaptanu.

##### *Skirimas kartu su vazopresino analogais*

Be skysčių šalinimo per inkstus poveikio, tolvaptanas geba blokuoti kraujagyslių vazopresino V2 receptorius, dalyvaujančius krešėjimo faktorių (pvz., *von Willebrand* faktoriaus) išsiskyrimo iš endotelio ląstelių procese. Todėl gali susilpnėti kartu su tolvaptanu skiriamų vazopresino analogų, pvz., desmopresino, poveikis pacientams, kurie tokių analogų vartoja siekdami išvengti kraujavimo ar jį kontroliuoti. Jinarc nerekomenduojama skirti kartu su vazopresino analogais.

##### *Rūkymas ir alkoholis*

ADPIL tyrimuose yra per mažai duomenų apie rūkymą ir ankstesnį alkoholio vartojimą, kad būtų galima nustatyti galimas rūkymo ar alkoholio vartojimo sąveikas su ADPIL gydymo tolvaptanu veiksmingumu ir saugumu.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

## Nėštumas

Duomenų apie tolvaptano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jinarc nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontracepcijos.

Jinarc negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

## Žindymas

Nežinoma, ar tolvaptanas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimai su žiurkėmis parodė, kad tolvaptanas išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Jinarc negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

## Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė poveikį vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Jinarc gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus reikia turėti omenyje, kad kartais gali pasireikšti svaigulys, astenija ar nuovargis.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Farmakodinamiškai numatomos ir dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra troškulys, poliurija, nikturija ir poliakiurija – jos užregistruotos atitinkamai maždaug 55 %, 38 %, 29 % ir 23 % pacientų. Be to, tolvaptanas buvo siejamas su idiosinkraziniu alaninaminotransferazės (ALT; 4,4 %) ir aspartataminotransferazių (AST; 3,1 %) aktyvumo padidėjimu kraujyje ir retais bendro bilirubino (BB; 0,2 %) kiekio padidėjimo kraujyje atvejais.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų (NR), susijusių su gydymu tolvaptanu, dažnis išdėstytas toliau esančioje lentelėje. Lentelė pagrįsta nepageidaujamomis reakcijomis, stebėtomis klinikinių tyrimų metu ir (arba) vaistinių preparatų vartojant po jo patekimo į rinką.

Visos NR išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką, dažnio nustatyti negalima, nes apie jas gauti spontaniai pranešimai. Todėl šių nepageidaujamų reakcijų dažnis vertinamas kaip „dažnis nežinomas“.

	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>				Anafilaksinis šokas, Išplitęs išbėrimas

	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Polidipsija	Dehidratacija, Hipernatremija, Sumažėjęs apetitas, Hiperurikemija, Hiperglikemija, Podagra		
<b>Psichikos sutrikimai</b>		Nemiga		
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos skausmas, Svaigulys	Disgeuzija, Apalpimas (sinkopė)		
<b>Širdies sutrikimai</b>		Palpitacija		
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		Dusulys		
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Viduriavimas, Burnos sausumas	Pilvo skausmas, Pilvo pūtimas, Vidurių užkietėjimas, Dispepsija, Gastroezofaginio reflukso liga		
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>		Sutrikusi kepenų funkcija		Ūminis kepenų nepakankamumas <sup>1</sup>
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Sausa oda, Išbėrimas, Niežėjimas, Dilgėlinė		
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		Artralgija, Raumenų spazmai, Mialgija		
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	Nikturija, Poliakiurija, Poliurija			
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Nuovargis, Troškulys	Astenija		
<b>Tyrimai</b>		Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, Sumažėjęs svoris, Padidėjęs kūno svoris	Padidėjęs bilirubino kiekis	

<sup>1</sup> Pastebėta po tolvaptano, skiriamo ADPIL gydyti, patekimo į rinką. Reikėjo persodinti kepenis.

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### *Laboratorinių tyrimų rezultatai*

Atliekant dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą su ADPIL sergančiais pacientais, ALT aktyvumo padidėjimas ( $>3 \times$  nei viršutinė normos riba [VNR]) stebėtas 4,4 % (42/958) pacientų tolvaptano grupėje ir 1,0 % (5/484) pacientų placebo grupėje, o AST aktyvumo padidėjimas ( $>3 \times$  VNR) stebėtas 3,1 % (30/958) pacientų tolvaptano grupėje ir 0,8 % (4/484) pacientų placebo grupėje. Dviems (2/957; 0,2 %) iš šių tolvaptaną vartojusių pacientų ir trečiajam pacientui, dalyvavusiam tęstiniame atvirajame tyrime, nustatytas kepenų fermentų suaktyvėjimas ( $>3 \times$  VNR) kartu su BB koncentracijos padidėjimu ( $>2 \times$  VNR).

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Vienkartinės geriamosios iki 480 mg dozės (4 kartus didesnės nei didžiausia rekomenduojama paros dozė) ir kartotinės dozės iki 300 mg kartą per parą 5 paras tyrimuose su sveikais tiriamaisiais buvo toleruojamos gerai. Specifinio priešnuodžio apsinuodijus tolvaptanu nėra. Galima numatyti, kad ūminio perdozavimo požymiai ir simptomai galėtų būti tokie pat, kaip per didelio farmakologinio poveikio požymiai: padidėjusi natrio koncentracija serume, poliurija, troškulys ir dehidratacija / hipovolemija.

Žiurkių ar šunų nugaišimo atvejų po vienos 2 000 mg/kg (didžiausios galimos) geriamosios dozės nebuvo. Viena geriamoji 2 000 mg/kg dozė buvo mirtina pelėms, pelių toksiškumo simptomai buvo sumažėjęs lokomotorinis aktyvumas, svyruojanti eisena, drebulys ir hipotermija.

Rekomenduojama įvertinti pacientų, kuriems įtariamą tolvaptano perdozavimas, gyvybinius požymius, elektrolitų koncentracijas, EKG ir skysčių būklę. Būtina tęsti atitinkamą vandens ir (arba) elektrolitų korekciją, kol sumažės vandens išskyrimas. Dializė tolvaptanui šalinti gali būti neveiksminga, nes jis labai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais ( $> 98 \%$ ).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – diuretikai, vazopresino antagonistai, ATC kodas – C03XA01.

#### Veikimo mechanizmas

Tolvaptanas yra vazopresino antagonistas, kuris specifiskai blokuoja argininovazopresino (AVP) jungimąsi prie nefrono distalinių kanalėlių V2 receptorių. Tolvaptano afinitetas žmogaus V2 receptoriams yra 1,8 karto didesnis nei natūralaus AVP.

#### Farmakodinaminis poveikis

Tolvaptano farmakodinaminis poveikis tirtas sveikiems tiriamiesiems ir ADPIL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta įvairi (1-4) LIL stadija. Poveikis laisvo vandens klirensui ir šlapimo tūriui yra akivaizdus visose LIL stadijose, vėlesnėse stadijose pastebėtas mažesnis absoliutusis poveikis, kas atitinka mažėjantį visiškai funkcionuojančių nefronų skaičių. Po 3 savaičių visų stadijų LIL gydymo taip pat buvo pastebėtas ūminis vidutinio bendro inkstų tūrio sumažėjimas. Jis svyravo nuo  $-4,6 \%$ , esant 1 stadijos LIL, iki  $-1,9 \%$ , esant 4 stadijos LIL.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pagrindinis klinikinės tolvaptano tablečių, skirtų ADPIL gydyti, kūrimo programos akcentas – atskiras pagrindinis daugiatautis 3 fazės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame geriamųjų padalytųjų tolvaptano dozių (titruota tarp 60 mg/parą ir 120 mg/parą) ilgalaikis saugumas ir veiksmingumas buvo lyginamas su placebo, tiriant 1445 suaugusiuosius, sergančius ADPIL.

Iš viso visame pasaulyje atlikta 14 klinikinių tolvaptano tyrimų ADPIL indikacijai pagrįsti: 8 tyrimai JAV, 1 – Nyderlanduose, 3 – Japonijoje, 1 – Korėjoje ir daugiatautis 3 fazės pagrindinis tyrimas.

Į 3 fazės pagrindinį tyrimą (TEMPO 3:4, 156-04-251) buvo įtraukti tiriamieji iš 129 centrų Amerikoje, Japonijoje, Europoje ir kitose šalyse. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ilgalaikį tolvaptano veiksmingumą gydant ADPIL pagal tolvaptanu gydytų pacientų bendro inkstų tūrio (BIT) pokytį (normalizuotą procentais, %), palyginti su placebo gydytais tiriamaisiais. Šiame tyrime iš viso 1445 suaugę pacientai (nuo 18 metų iki 50 metų amžiaus), kaip įrodyta, sergantys greitai progresuojančia ankstyva ADPIL (atitinka modifikuotus Ravine kriterijus, BIT  $\geq$  750 ml, apskaičiuotas kreatinino klirensas  $\geq$  60 ml/min.), santykiu 2:1 buvo atsitiktinai suskirstyti į gydymo tolvaptanu ir placebo grupes. Pacientai gydyti iki 3 metų.

Tolvaptano (n = 961) ir placebo (n = 484) grupės buvo gerai subalansuotos lyties aspektu, o vidutinis tiriamųjų amžius buvo 39 metai. Įtraukimo į tyrimą kriterijus buvo pacientai, kurie pradžioje turėjo ankstyvo ligos progresavimo įrodymų. Pradžioje pacientų vidutinis apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) buvo 82 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (pagal lėtinės inkstų ligos epidemiologijos bendrąją lygtį; LIL-EPI), 79 % sirgo hipertenzija ir vidutinis BIT buvo 1 692 ml (koreguotas pagal ūgį 972 ml/m). Apytiksliai 35 % tiriamųjų sirgo 1 stadijos LIL, 48 % – 2 stadijos LIL, 17 % – 3 stadijos LIL (aGFG<sub>LIL-EPI</sub>). Nors šie kriterijai buvo naudingi papildant tyrimo populiaciją pacientais, kurių liga greitai progresavo, pogrupių analizė, pagrįsta stratifikavimo kriterijais (amžius, BIT, GFG, albuminurija, hipertenzija), parodė, kad šių rizikos veiksnių buvimas jaunesniame amžiuje pranašauja greitesnį ligos progresavimą.

Pirminės vertinamosios baigties – į tolvaptano grupę atsitiktinai paskirtų tiriamųjų BIT pokyčio dydis (normalizuota procentais, %), palyginti su placebo gaunančių pacientų pokyčio dydžiu – rezultatai buvo labai statistiškai reikšmingi. BIT per 3 metus reikšmingai mažiau padidėjo tolvaptanu gydytiems tiriamiesiems nei placebo gavusiems tiriamiesiems: atitinkamai 2,80 % per metus, palyginti su 5,51 % per metus (geometrinio vidurkio santykis 0,974; 95 % PI, 0,969–0,980; p < 0,0001).

Paeiliui buvo tirtos prieš tyrimą nustatytos antrinės vertinamosios baigtys. Pagrindinis antrinis sudėtinis vertinimo kriterijus (ADPIL progresavimas) buvo laikas iki kelių klinikinių progresavimo įvykių:

- 1) inkstų funkcijos prastėjimas (apibūdintas kaip pastovus [ryškus per mažiausiai 2 savaites] sumažėjimas 25 % matuojant dvi serumo kreatinino reikšmes gydymo metu [nuo titravimo pabaigos iki paskutinio vizito vartojant vaistą]);
- 2) mediciniškai reikšmingas inkstų skausmas (apibūdinamas kaip reikalaujantis nedarbingumo, blogiausiu atveju – analgetikų, narkotinių medžiagų ir antinociceptinių, radiologinių ar chirurginių intervencijų);
- 3) hipertenzijos pasunkėjimas;
- 4) albuminurijos pasunkėjimas.

Santykinis su ADPIL susijusių įvykių dažnis tolvaptanu gydytų pacientų grupėje sumažėjo 13,5 % (rizikos santykis, 0,87; 95 % PI, 0,78–0,97; p = 0,0095).

Pagrindinio antrinio antrinės sudėtinės vertinamosios baigties vertinimo kriterijaus rezultatas pirmiausia priskiriamas prastėjančios inkstų funkcijos ir mediciniškai reikšmingo inkstų skausmo poveikiui. Inkstų funkcijos sutrikimo reiškiniai buvo 61,4 % mažiau tikėtini tolvaptano grupėje, palyginti su placebo (santykinė rizika, 0,39; 95 % PI, 0,26–0,57; faktinis p < 0,0001), o inkstų skausmas 35,8 % mažiau tikėtinas tolvaptanu gydytiems pacientams (santykinė rizika, 0,64; 95 % PI,

0,47–0,89; faktinis  $p = 0,007$ ). Ir priešingai – tolvaptanas nepaveikė nei hipertenzijos, nei albuminurijos progresavimo.

TEMPO 4:4 – tai atvirasis tęstinis tyrimas, kuriame dalyvavo 871 tiriamasis, baigęs TEMPO 3:4 viename iš 106 centrų 13 šalių. Šiame tyrime vertintas tolvaptano poveikis saugumui, BIT ir aGFG tiriamiesiems, kuriems aktyvus gydymas skirtas 5 metus (ankstyvasis gydymas), palyginti su 3 metus placebo vartojusiais tiriamaisiais, kuriems po to skirtas aktyvus gydymas 2 metus (vėlyvasis gydymas).

Pagal pagrindinę vertinamąją BIT baigtį per 5 gydymo metus didelio skirtumo (–1,7 %) asmenims, kuriems taikytas ankstyvasis arba vėlyvasis gydymas, nenustatyta, kai iš anksto nustatytas statistinio reikšmingumo slenkstis buvo  $p = 0,3580$ . Per pirmuosius 3 metus abiemis grupėms BIT didėjimo trajektorija, palyginti su placebo per pirmuosius 3 metus, sulėtėjo. Tai gali reikšti, kad ir ankstyvojo, ir vėlyvojo gydymo tolvaptanu nauda tiriamiesiems buvo panaši.

Antrinė vertinamoji baigtis, kuria įvertintas palankaus poveikio inkstų funkcijais išsilaikymas, parodė, kad aGFG išsaugojimą, nustatytą pagrindinio tyrimo TEMPO 3:4 pabaigoje (nuo 3,01 iki 3,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 1-ojo ir 2-ojo stebėjimo vizitų metu), pavyko išlaikyti ir atvirojo gydymo fazės metu. Šis skirtumas išliko atlikus iš anksto nustatytų kriterijų mišriojo poveikio modelio kartotinio matavimo (angl. MMRM) analizę (3,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95 % PI nuo 1,462 iki 4,836;  $p = 0,0003$ ) ir jautrumo analizės, į kurias perkelti pradiniai aGFG duomenys (2,64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95 % PI nuo 0,672 iki 4,603;  $p = 0,0086$ ). Pagal šiuos duomenis galima spręsti, kad tolvaptanas gali sumažinti inkstų funkcijos silpnėjimo greitį ir kad ši nauda išlieka visą gydymo laikotarpį.

Šiuo metu nėra ilgesnio laikotarpio duomenų, kad būtų galima įrodyti, jog ilgalaikis gydymas tolvaptanu toliau mažina inkstų funkcijos silpnėjimo greitį ir daro įtaką ADPIL klinikinėms baigtims, įskaitant paskutinės stadijos inkstų ligos pradžios uždelsimą.

Daugumai atvirąjį tęstinį tyrimą (TEMPO 4:4) pradedančių pacientų atliktas genotipavimas pagal *PIL1* ir *PIL2* genus, tačiau rezultatai dar nežinomi.

Per papildomus 2 gydymo tolvaptanu metus (bendrasis gydymo laikotarpis –5 metai) naujų saugumo problemų nenustatyta.

3 fazės daugiacentriame tarptautiniame randomizuoto veikliosios medžiagos vartojimo nutraukimo, placebo kontroliuojamame, dvigubai koduotame 156-13-210 tyrime tolvaptano (nuo 45 mg per parą iki 120 mg per parą) veiksmingumas ir saugumas lygintas su placebo pacientams, kurie galėjo toleruoti tolvaptaną penkių savaitių titravimo ir tolvaptano įžanginiu laikotarpiu. Tyrimas atliktas pagal randomizuoto veikliosios medžiagos vartojimo nutraukimo modelį, kad būtų pasiektas reikiamas skaičius pacientų, galėjusių toleruoti tolvaptaną 5 savaitių trukmės viengubai koduotą prerandomizacijos laikotarpį, kurį sudarė 2 savaitių trukmės titravimo laikotarpis ir 3 savaitių trukmės įžanginis laikotarpis. Šis modelis pasirinktas, siekiant sumažinti ankstyvo vaisto vartojimo nutraukimo ir duomenų trūkumo poveikį tyrimo vertinamosioms baigtims.

Iš viso 1 370 LIL sergančių nuo 18 metų iki 65 metų amžiaus pacientų, kurių aGFG nuo 25 iki 65 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (jeigu pacientas jaunesnis kaip 56 metų); arba kurių aGFG nuo 25 iki 44 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir aGFG mažėja >2,0 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> per metus (jeigu paciento amžius nuo 56 metų iki 65 metų), atsitiktinių imčių būdu paskirti į tolvaptano ( $n = 683$ ) arba placebo ( $n = 687$ ) grupes ir gydyti 12 mėnesių.

Atsitiktinių imčių būdu suskirstytų tiriamųjų pradinis vidutinis aGFG buvo 41 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (pagal LIL-EPI formulę), o ankstesniojo BIT vidurkis, nustatytas pagal 318 (23 %) tiriamųjų duomenis, siekė 2 026 ml. Nustatyti šie aGFG rodikliai: maždaug 5 % pacientų – 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> arba didesnis (2 stadijos LIL); 75 % – mažesnis nei 60, bet didesnis nei 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (3 stadijos LIL) ir 20 % – mažesnis nei 30, bet didesnis nei 15 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (4 stadijos LIL). 3-iosios stadijos LIL galima toliau skirstyti į 3a stadiją, kuriai priklausė 30 % pacientų (aGFG nuo 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> iki

mažesnio nei 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>), ir 3b stadiją, kuriai priklausė 45 % pacientų (aGFG nuo 30 iki 45 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>).

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo aGFG pokytis, lyginant pradinio vertinimo rezultatą prieš gydymą su rezultatu po gydymo. Tolvaptanu gydytų pacientų aGFG sumažėjimas buvo reikšmingai mažesnis nei pacientų, vartojusių placebo ( $p < 0,0001$ ). Gydymo poveikio skirtumas pagal aGFG pokytį šiame tyrime buvo 1,27 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ir reiškia 35 % aGFG pokyčio MK vidurkių sumažėjimo skirtumą, kai šis pokytis buvo -2,34 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> tolvaptano grupėje, palyginti su -3,61 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> placebo grupėje per vieną metų stebėjimo laikotarpį. Pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo gydymo tolvaptanu veiksmingumo palyginimas su placebo vertinant metinio aGFG kryčio nuolydžio sumažėjimo per visus tyrimo metu atliktus matavimus. Šie duomenys taip pat parodė, kad gydymo tolvaptanu nauda reikšmingai didesnė, palyginti su placebo ( $p < 0,0001$ ).

Pirminės ir antrinės vertinamųjų baigčių analizės pacientų pogrupiuose pagal LIL stadiją rezultatai, palyginti su placebo, rodė panašų, nuoseklų gydymo veiksmingumą tiriamiesiems, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta 2, 3a, 3b ir ankstyva 4 stadija (aGFG nuo 25 iki 29 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>).

Iš anksto nustatytų pogrupių analizė parodė, kad tolvaptanas turėjo mažesnę poveikį vyresniems kaip 55 metų pacientams – mažam pogrupiui, kurių aGFG mažėjo ženkliai lėčiau.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tolvaptano skyrimo vaikų policistinei inkstų ligai gydyti tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Suvartojus per burną, tolvaptanas greitai absorbuojamas ir didžiausia koncentracija plazmoje randama maždaug 2 valandos po dozės pavartojimo. Absolūtus tolvaptano biologinis prieinamumas yra apie 56 %. Tolvaptaną skiriant kartu su labai riebiu maistu, tolvaptano didžiausia koncentracija padidėja iki 2 kartų, bet AUC lieka nepakitęs. Nors šio radinio klinikinė reikšmė nežinoma, rytinę dozę reikia suvartoti nevalgius, kad sumažėtų bereikalinga didžiausios ekspozicijos rizika (žr. 4.2 skyrių).

### Pasiskirstymas

Pavartojus vieną  $\geq 300$  mg geriamąją dozę, didžiausia koncentracija plazmoje tampa *plato* būsenos, galbūt dėl absorbcijos saturacijos. Tolvaptanas jungiasi (98 %) prie plazmos baltymų, šis procesas yra grįžtamasis.

### Biotransformacija

Tolvaptanas plačiai metabolizuojamas kepenyse, išskirtinai per CYP3A. Tolvaptanas yra silpnas CYP3A4 substratas ir neatrodo, kad pasižymėtų slopinamuoju poveikiu. Tyrimai *in vitro* rodo, kad tolvaptanas nepasižymi CYP3A slopinančiu poveikiu. Plazmoje, šlapime ir išmatose buvo nustatyta keturiolika metabolitų ir visi, išskyrus vieną, buvo metabolizuojami CYP3A. Tik oksibutyrynės rūgšties metabolito būna daugiau nei 10 % bendro plazmos radioaktyvumo; visų kitų yra mažesnės koncentracijos nei tolvaptano. Tolvaptano metabolitai pasižymi nedideliu tolvaptano farmakologiniu poveikiu arba neturi jokio poveikio. Visi metabolitai nepasižymi jokia arba pasižymi silpnu antagonistiniu poveikiu žmogaus V2 receptoriams, palyginti su tolvaptanu. Galutinės pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 8 valandos, o pusiausvyrinė tolvaptano koncentracija susidaro po pirmosios dozės pavartojimo.

## Eliminacija

Mažiau nei 1 % sveikos veikliosios medžiagos išskiriama nepakitusios su šlapimu. Radioaktyviuoju izotopu pažymėto tolvaptano eksperimentai parodė, kad 40 % radioaktyvumo buvo šlapime, 59 % – išmatose, kur nepakitusiam tolvaptanui priskiriama 32 % radioaktyvumo. Tolvaptanas yra tik maža sudėtinė dalis plazmoje (3 %).

## Tiesinis / netiesinis pobūdis

Po vienos geriamosios dozės  $C_{max}$  reikšmės yra mažesnės nei po dozės, proporcingai padidintos nuo 30 mg iki 240 mg, ir nei nuostovioji būseną esant dozėms nuo 240 mg iki 480 mg. AUC didėjo tiesiškai.

Po kartotinių 300 mg dozių, skiriant kartą per parą, tolvaptano poveikis padidėjo tik 6,4 karto, palyginti su 30 mg doze. ADPIL pacientams 30 mg per parą, 60 mg per parą ir 120 mg per parą padalytųjų dozių režimais vartoto tolvaptano ekspozicija (AUC) didėjo tiesiškai.

## Farmakokinetika ypatingose populiacijose

### *Amžius*

Amžius tolvaptano klirenso reikšmingai neveikia.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Lengvo ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo (Child-Pugh A ir B klasės) poveikis tolvaptano farmakokinetikai buvo tirtas 87 pacientams, sergantiems įvairios kilmės kepenų liga. Pavartojus nuo 5 mg iki 60 mg dozes, kliniškai reikšmingų klirenso pokyčių nepastebėta. Yra labai nedaug informacijos apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų sutrikimu (Child-Pugh C klasė).

Populiacijos farmakokinetikos analizėje pacientų, sergančių kepenų edema, sunkiu (Child-Pugh C klasė) ir lengvu ar vidutinio sunkumo (Child-Pugh A ir B klasės) kepenų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų tolvaptano AUC buvo 3,1 karto ir 2,3 karto didesnis nei sveikų tiriamųjų.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientų, sergančių ADPIL, populiacijos farmakokinetikos analizėje tolvaptano koncentracijos buvo padidėjusios, palyginti su sveikais tiriamaisiais, nes inkstų funkcija sumažėjo: aGFG buvo mažiau kaip 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. aGFG<sub>LIL-EPI</sub> sumažėjimas nuo 72,2 iki 9,79 (ml/min./1,73 m<sup>2</sup>) buvo susijęs su bendro organizmo klirenso sumažėjimu 32 %.

## **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Teratogeniškumas buvo pastebėtas triušiams, duodant 1 000 mg/kg per parą (2,6 karto didesnė ekspozicija nei skiriant didžiausią žmonėms rekomenduojamą 120 mg per parą dozę). Teratogeninio poveikio triušiams, esant 300 mg/kg/d. dozei (1,2 karto didesniam poveikiui nei skiriant didžiausią žmonėms rekomenduojamą 120 mg per parą dozę), nepastebėta.

Perinataliniame ir postnataliniame tyrime su žiurkėmis pastebėta vėlyva osifikacija ir sumažėjęs jauniklių kūno svoris, esant 1000 mg/kg per parą dozei.

Du vaisingumo tyrimai su žiurkėmis parodė poveikį tėvų kartai (sumažėjęs pašaro suvartojimas ir kūno svorio padidėjimas, seilėjimasis), tačiau tolvaptanas neturi įtakos patinų reprodukinei funkcijai, todėl neturi poveikio vaisiui. Abiejų tyrimų metu pastebėtas sutrikęs patelių rujos ciklas.

Nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), vertinant patelių reprodukciją (100 mg/kg/d.), buvo apie 4,4 karto didesnė nei skiriant didžiausią žmonėms rekomenduojamą 120 mg per parą dozę.



## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Kukurūzų krakmolos  
Hidroksipropilceliuliozė  
Laktozė monohidratas  
Magnio stearatas  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Indigokarminas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

4 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Jinarc 15 mg tabletės

7 arba 28 tabletės PVC / aliuminio folijos lizdinėje plokštelėje.

#### Jinarc 30 mg tabletės

7 arba 28 tabletės PVC / aliuminio folijos lizdinėje plokštelėje.

#### Jinarc 15 mg tabletės + Jinarc 45 mg tabletės

14 tablečių 1 PVC / aliuminio folijos lizdinėje plokštelėje su 7 × 15 mg ir 7 × 45 mg tabletėmis.  
28 tabletės 2 PVC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse su 7 × 15 mg ir 7 × 45 mg tabletėmis.  
56 tabletės 4 PVC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse su 7 × 15 mg ir 7 × 45 mg tabletėmis.

14 tablečių dėklo kortelėje su 1 PVC / aliuminio folijos lizdine plokšte, kurioje yra 7 × 15 mg ir 7 × 45 mg tabletės.

28 tabletės dėklo kortelėje su 2 PVC / aliuminio folijos lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra po 7 × 15 mg ir 7 × 45 mg tabletes.

56 tabletės dėklo kortelėje su 4 PVC / aliuminio folijos lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra po 7 × 15 mg ir 7 × 45 mg tabletes.

#### Jinarc 30 mg tabletės + Jinarc 60 mg tabletės

14 tablečių 1 PVC / aliuminio folijos lizdinėje plokštelėje su 7 × 30 mg ir 7 × 60 mg tabletėmis.  
28 tabletės 2 PVC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse su 7 × 30 mg ir 7 × 60 mg tabletėmis.  
56 tabletės 4 PVC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse su 7 × 30 mg ir 7 × 60 mg tabletėmis.

14 tablečių dėklo kortelėje su 1 PVC / aliuminio folijos lizdine plokšte, kurioje yra 7 × 30 mg ir 7 × 60 mg tabletės.

28 tabletės dėklo kortelėje su 2 PVC / aliuminio folijos lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra po 7 × 30 mg ir 7 × 60 mg tabletes.

56 tabletės dėklo kortelėje su 4 PVC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėmis, kurių kiekvienoje yra po 7 × 30 mg ir 7 × 60 mg tabletes.

#### Jinarc 30 mg tabletės + Jinarc 90 mg tabletės

14 tablečių 1 PVC / aliuminio folijos lizdinėje plokštelėje su 7 × 30 mg ir 7 × 90 mg tabletėmis.  
28 tabletės 2 PVC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse su 7 × 30 mg ir 7 × 90 mg tabletėmis.  
56 tabletės 4 PVC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėse su 7 × 30 mg ir 7 × 90 mg tabletėmis.

14 tablečių dėklo kortelėje su 1 PVC / aliuminio folijos lizdine plokštele, kurioje yra 7 × 30 mg ir 7 × 90 mg tablečių.

28 tabletės dėklo kortelėje su 2 PVC / aliuminio folijos lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra po 7 × 30 mg ir 7 × 90 mg tabletes.

56 tabletės dėklo kortelėje su 4 PVC / aliuminio folijos lizdinėse plokštelėmis, kurių kiekvienoje yra po 7 × 30 mg ir 7 × 90 mg tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

### Jinarc 15 mg tabletės

EU/1/15/1000/001-002 (lizdinė plokštelė)

### Jinarc 30 mg tabletės

EU/1/15/1000/003-004 (lizdinė plokštelė)

### Jinarc 15 mg tabletės + Jinarc 45 mg tabletės

EU/1/15/1000/005-007 (lizdinė plokštelė)

EU/1/15/1000/014-016 (lizdinė plokštelė dėklo kortelėje)

### Jinarc 30 mg tabletės + Jinarc 60 mg tabletės

EU/1/15/1000/008-010 (lizdinė plokštelė)

EU/1/15/1000/017-019 (lizdinė plokštelė dėklo kortelėje)

### Jinarc 30 mg tabletės + Jinarc 90 mg tabletės

EU/1/15/1000/011-013 (lizdinė plokštelė)

EU/1/15/1000/020-022 (lizdinė plokštelė dėklo kortelėje)

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. gegužės 27 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. balandžio 3 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikiant Jinarc kiekvienos valstybė narės rinkai, registruotojas turi suderinti mokymo programos turinį ir formą, įskaitant komunikavimo priemones ir platinimo būdus, su kiekviena nacionaline kompetentinga institucija. Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams ir (arba) slaugytojams, kurie, kaip tikimasi, skirs ir (arba) vartos JINARC, toliau išvardyta mokomoji medžiaga būtų prieinama ir (arba) pateikta:

- gydytojo mokomoji medžiaga,
- paciento informacijos paketas.

Mokomosios programos tikslas yra užtikrinti, kad būtų žinoma apie galimą hepatotoksiškumo riziką, ir suteikti nurodymų, kaip šią riziką valdyti, taip pat apie apsaugos nuo nėštumo svarbą prieš pradėdant gydymą ir gydant Jinarc.

**Gydytojo mokomojoje medžiagoje turi būti:**

- preparato charakteristikų santrauka,
- sveikatos priežiūros specialistų mokomoji medžiaga.

Sveikatos priežiūros specialistų mokomojoje medžiagoje turi būti šie pagrindiniai elementai:

- su Jinarc vartojimu siejama hepatotoksiškumo rizika,
- apsaugos nuo nėštumo svarba prieš pradėdant gydymą ir gydant Jinarc.

**Paciento informacijos pakete turi būti:**

- pacientams skirtas informacinis lapelis,
- paciento ir (arba) slaugytojo mokomoji medžiaga,
- paciento įspėjamoji kortelė.

Paciento ir (arba) slaugytojo mokomojoje medžiagoje turi būti ši informacija:

- su Jinarc vartojimu siejama hepatotoksiškumo rizika,
- apsaugos nuo nėštumo svarba prieš pradėdant gydymą ir gydant Jinarc.

Paciento įspėjamojoje kortelėje turi būti ši informacija:

- kepenų toksiškumo ir sunkios dehidracijos požymiai ir simptomai,
- nurodymai atsiradus tokiems simptomams.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
<p>Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST) skirtas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hepatotoksiškumo, kuris siejamas su Jinarc vartojimu, rizikoms iširti.</li></ul> <p>Be to, tyrimas taip pat turėtų suteikti informacijos apie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• pacientų, gydomų Jinarc, nėštumo pasekmes,</li><li>• vaistų vartojimo būdus, ypač kai vaistai vartojami ne pagal indikacijas arba kai juos vartoja vyresni nei 50 metų pacientai,</li><li>• nepageidaujamas reakcijas į vaistus dėl ilgalaikio Jinarc vartojimo.</li></ul> <p>Galutinė tyrimo ataskaita turi būti pateikta:</p>	<p>2026 m. I ketvirtis</p>

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 15 mg tabletės

tolvaptanas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg tolvaptano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

7 tabletės

28 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 15 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 15 mg tabletės

tolvaptanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Otsuka

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 30 mg tabletės

tolvaptanas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

7 tabletės

28 tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 30 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 30 mg tabletės

tolvaptanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Otsuka

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KITA**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jinarc 15 mg tabletės

Jinarc 45 mg tabletės

tolvaptanas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 15 mg tabletėje yra 15 mg tolvaptano.

Kiekvienoje 45 mg tabletėje yra 45 mg tolvaptano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Kiekvienoje 14 tablečių pakuotėje yra:

7 × 15 mg tabletės ir 7 × 45 mg tabletės

Kiekvienoje 28 tablečių pakuotėje yra:

14 × 15 mg tablečių ir 14 × 45 mg tablečių

Kiekvienoje 56 tablečių pakuotėje yra:

28 × 15 mg tabletės ir 28 × 45 mg tabletės

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.



**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 15 mg tabletės

Jinarc 45 mg tabletės

tolvaptanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Otsuka

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KITA**

\*  
C

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ (lizdinės plokštelės dėklo kortelėje)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 15 mg tabletės

Jinarc 45 mg tabletės

tolvaptanas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje 15 mg tabletėje yra 15 mg tolvaptano.

Kiekvienoje 45 mg tabletėje yra 45 mg tolvaptano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

Kiekvienoje 14 tablečių pakuotėje yra:

7 × 15 mg tabletės ir 7 × 45 mg tabletės

Kiekvienoje 28 tablečių pakuotėje yra:

14 × 15 mg tablečių ir 14 × 45 mg tablečių

Kiekvienoje 56 tablečių pakuotėje yra:

28 × 15 mg tabletės ir 28 × 45 mg tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖKLO KORTELĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jinarc 15 mg tabletės

Jinarc 45 mg tabletės

tolvaptanas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 15 mg tabletėje yra 15 mg tolvaptano.

Kiekvienoje 45 mg tabletėje yra 45 mg tolvaptano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Kiekvienoje 14 tablečių pakuotėje yra:

7 × 15 mg tabletės ir 7 × 45 mg tabletės

Kiekvienoje 28 tablečių pakuotėje yra:

14 × 15 mg tablečių ir 14 × 45 mg tablečių

Kiekvienoje 56 tablečių pakuotėje yra:

28 × 15 mg tabletės ir 28 × 45 mg tabletės

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

\*  
C

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**



## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jinarc 30 mg tabletės

Jinarc 60 mg tabletės

tolvaptanas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 30 mg tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

Kiekvienoje 60 mg tabletėje yra 60 mg tolvaptano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Kiekvienoje 14 tablečių pakuotėje yra:

7 × 30 mg tabletės ir 7 × 60 mg tabletės

Kiekvienoje 28 tablečių pakuotėje yra:

14 × 30 mg tablečių ir 14 × 60 mg tablečių

Kiekvienoje 56 tablečių pakuotėje yra:

28 × 30 mg tabletės ir 28 × 60 mg tabletės

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 30 mg tabletės  
Jinarc 60 mg tabletės

tolvaptanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Otsuka

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KITA**

\*  
C

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ (lizdinė plokštelė dėklo kortelėje)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 30 mg tabletės

Jinarc 60 mg tabletės

tolvaptanas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje 30 mg tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

Kiekvienoje 60 mg tabletėje yra 60 mg tolvaptano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

Kiekvienoje 14 tablečių pakuotėje yra:

7 × 30 mg tabletės ir 7 × 60 mg tabletės kortelės pakuotėje

Kiekvienoje 28 tablečių pakuotėje yra:

14 × 30 mg tablečių ir 14 × 60 mg tablečių kortelės pakuotėje

Kiekvienoje 56 tablečių pakuotėje yra:

28 × 30 mg tabletės ir 28 × 60 mg tabletės kortelės pakuotėje

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖKLO KORTELĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 30 mg tabletės

Jinarc 60 mg tabletės

tolvaptanas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje 30 mg tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

Kiekvienoje 60 mg tabletėje yra 60 mg tolvaptano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

Kiekvienoje 14 tablečių pakuotėje yra:

7 × 30 mg tabletės ir 7 × 60 mg tabletės

Kiekvienoje 28 tablečių pakuotėje yra:

14 × 30 mg tablečių ir 14 × 60 mg tablečių

Kiekvienoje 56 tablečių pakuotėje yra:

28 × 30 mg tabletės ir 28 × 60 mg tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

\*  
C

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### IŠORINĖ DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jinarc 30 mg tabletės

Jinarc 90 mg tabletės

tolvaptanas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 30 mg tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

Kiekvienoje 90 mg tabletėje yra 90 mg tolvaptano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Kiekvienoje 14 tablečių pakuotėje yra:

7 × 30 mg tabletės ir 7 × 90 mg tabletės

Kiekvienoje 28 tablečių pakuotėje yra:

14 × 30 mg tablečių ir 14 × 90 mg tablečių

Kiekvienoje 56 tablečių pakuotėje yra:

28 × 30 mg tabletės ir 28 × 90 mg tabletės

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 30 mg tabletės

Jinarc 90 mg tabletės

tolvaptanas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Otsuka

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**5. KITA**

\*  
C

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ (lizdinė plokštelė dėklo kortelėje)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Jinarc 30 mg tabletės

Jinarc 90 mg tabletės

tolvaptanas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje 30 mg tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

Kiekvienoje 90 mg tabletėje yra 90 mg tolvaptano.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Tabletė

Kiekvienoje 14 tablečių pakuotėje yra:

7 × 30 mg tabletės ir 7 × 90 mg tabletės kortelės pakuotėje

Kiekvienoje 28 tablečių pakuotėje yra:

14 × 30 mg tablečių ir 14 × 90 mg tablečių kortelės pakuotėje

Kiekvienoje 56 tablečių pakuotėje yra:

28 × 30 mg tabletės ir 28 × 90 mg tabletės kortelės pakuotėje

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.



**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖKLO KORTELĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jinarc 30 mg tabletės

Jinarc 90 mg tabletės

tolvaptanas

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 30 mg tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

Kiekvienoje 90 mg tabletėje yra 90 mg tolvaptano.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

Kiekvienoje 14 tablečių pakuotėje yra:

7 × 30 mg tabletės ir 7 × 90 mg tabletės

Kiekvienoje 28 tablečių pakuotėje yra:

14 × 30 mg tablečių ir 14 × 90 mg tablečių

Kiekvienoje 56 tablečių pakuotėje yra:

28 × 30 mg tabletės ir 28 × 90 mg tabletės

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

\*  
C

P.  
A.  
T.  
K.  
Pn.  
Š.  
S.

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**Jinarc 15 mg tabletės**

**Jinarc 30 mg tabletės**

**Jinarc 45 mg tabletės**

**Jinarc 60 mg tabletės**

**Jinarc 90 mg tabletės**

tolvaptanas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Jinarc ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jinarc
3. Kaip vartoti Jinarc
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jinarc
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### **1. Kas yra Jinarc ir kam jis vartojamas**

Jinarc sudėtyje yra veikliosios medžiagos tolvaptano, kuris blokuoja vazopresino, hormono, kuris sukelia cistų susidarymą ADPIL sergančių pacientų inkstuose, poveikį. Blokuodamas vazopresino poveikį, Jinarc sulėtina inkstų cistų vystymąsi ADPIL sergantiems pacientams, sumažina ligos simptomus ir padidina šlapimo susidarymą.

Jinarc yra vaistas, vartojamas gydyti ligai, vadinamai autosomine dominuojančia policistine inkstų liga (ADPIL). Dėl šios ligos inkstuose auga skysčio pripildytos cistos, kurios sukelia spaudimą aplinkiniams audiniams ir pablogina inkstų funkciją, todėl gali atsirasti inkstų nepakankamumas. Jinarc vartojamas suaugusiųjų, sergančių 1–4 stadijų lėtine inkstų liga (LIL), ADPIL gydyti, kai yra greitai progresuojančios ligos požymių.

### **2. Kas žinotina prieš vartojant Jinarc**

**Jinarc vartoti negalima**

- jeigu yra alergija tolvaptanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba jeigu yra alergija benzazepinui ar benzazepino dariniams (pvz., benazepriliui, konivaptanui, fenoldopamo mezilatui arba mirtazapinui);
- jeigu Jums sakė, kad Jūsų kraujyje kepenų fermentų kiekiai padidėję iki tokio lygio, dėl kurio negalima gydyti tolvaptanu;
- jeigu Jūsų inkstai neveikia (nesigamina šlapimas);
- jeigu sergate liga, kuri susijusi su labai mažu kraujo tūriu (pvz., sunkia dehidracija (skysčių netekimu) ar kraujavimu);

- jeigu sergate liga, dėl kurios padidėja natrio kiekis kraujyje;
- jeigu nesuvokiate, kada ištroškote;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Jinarc:

- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu negalite išgerti pakankamai vandens (žr. skyrelį „Pakankamo kiekio vandens išgėrimas“ toliau) arba jeigu Jums ribojamas išgeriamų skysčių kiekis;
- jeigu turite šlapinimosi sunkumų (pvz., padidėjusi Jūsų prostata);
- jeigu Jūsų kraujyje yra per didelis arba per mažas natrio kiekis;
- jeigu kada nors anksčiau esate patyrę alerginę reakciją į benzazepiną, tolvaaptaną arba kitus benzazepino darinius (pvz., benazeprilį, konivaptaną, fenoldopamo mezilatą arba mirtazapiną), arba bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate cukriniu diabetu;
- jeigu Jus informavo, kad Jūsų kraujyje yra didelis cheminės medžiagos, vadinamos šlapimo rūgštimi (kuri gali sukelti podagros priepuolį), kiekis;
- jeigu sergate pažengusia inkstų liga.

**Dėl šio vaisto gali netinkamai veikti Jūsų kepenys. Todėl iš karto informuokite savo gydytoją, jeigu atsirado požymių, kurie gali reikšti galimus kepenų sutrikimus, pvz.:**

- pykinimas;
- vėmimas;
- karščiavimas;
- nuovargis;
- apetito stoka;
- pilvo skausmas;
- tamsus šlapimas;
- gelta (odos ir akių pageltimas);
- odos niežėjimas;
- į gripą panašus sindromas (sąnarių ir raumenų skausmas, lydimas karščiavimo).

**Gydymo šiuo vaistu laikotarpiu gydytojas suplanuos kas mėnesinius kraujo tyrimus Jūsų kepenų funkcijos pokyčiams patikrinti.**

### Pakankamo kiekio vandens išgėrimas

Šis vaistas sukelia vandens netekimą, nes jis didina šlapimo susidarymą. Šis vandens netekimas gali sukelti šalutinį poveikį, pvz., burnos sausumą ir troškulį, ar net sunkesnes nepageidaujamas reakcijas, pvz., inkstų sutrikimus (žr. 4 skyrių). Todėl svarbu, kad turėtumėte pakankamai vandens ir galėtumėte išgerti pakankamą jo kiekį, kai jausite troškulį. Prieš miegą turite išgerti 1 arba 2 stiklines vandens net jeigu nejaučiate troškulio. Taip pat turite išgerti vandens po to, kai pasišlapinate naktį. Jeigu sergate liga, dėl kurios sumažėja skysčių suvartojimas, arba jeigu Jums yra didesnė skysčių netekimo rizika, pvz., dėl vėmimo ar viduriavimo, reikia imtis specialių atsargumo priemonių. Dėl didesnio šlapimo susidarymo taip pat svarbu, kad visuomet turėtumėte galimybę pasinaudoti tualetu.

### **Vaikams ir paaugliams**

Neduokite šio vaisto vaikams ir paaugliams (iki 18 metų), nes jis netirtas šioms amžiaus grupėms.

### **Kiti vaistai ir Jinarc**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Šie vaistai gali sustiprinti Jinarc poveikį:

- amprenaviras, atazanaviras, darunaviras / ritonaviras ir fosamprenaviras (skirti ŽIV / AIDS gydyti);

- aprepitantas (skirtas pykinimui ir vėmimui išvengti taikant chemoterapiją);
- krizotinibas ir imatinibas (skirti vėžiui gydyti);
- ketokonazolas, flukonazolas arba itrakonazolas (skirti grybelinėms infekcijoms gydyti);
- makrolidų grupės antibiotikai, pvz., eritromicinas arba klaritromicinas;
- vepamilis (skirtas širdies ligoms ir aukštam kraujospūdžiui gydyti);
- diltiazemas (skirtas aukštam kraujospūdžiui ir krūtinės skausmui gydyti).

Šie vaistai gali susilpninti Jinarc poveikį:

- fenitoinas arba karbamazepinas (skirti epilepsijai gydyti);
- rifampicinas, rifabutinas arba rifapentinas (skirti tuberkuliozei gydyti);
- jonažolių preparatas (tradicinis žolinis vaistinis preparatas prastai nuotaikai ir lengvam nerimui slopinti).

Jinarc gali sustiprinti šių vaistų poveikį:

- digoksino (skirto neritmiškam širdies plakimui ir širdies nepakankamumui gydyti);
- dabigatrano (skirto kraujui skystinti);
- metotreksato (skirto vėžiui, artritui gydyti);
- ciprofloksacino (antibiotiko);
- sulfasalazino (skirto uždegiminei žarnyno ligai arba reumatoidiniam artritui gydyti);
- metformino (skirto cukriniam diabetui gydyti).

Jinarc gali susilpninti šių vaistų poveikį:

- vazopresino analogų, tokių kaip desmopresinas (skirtas kraujo krešėjimo faktoriui arba šlapimo išsiskyrimui ar šlapinimuisi naktį kontroliuoti).

Šie vaistai gali keisti Jinarc poveikį arba Jinarc gali keisti jų poveikį:

- diuretikai (skirti šlapimo susidarymui padidinti). Vartojami su Jinarc jie gali padidinti nepageidaujamų reakcijų riziką dėl vandens netekimo arba gali sutrikdyti inkstų veiklą;
- diuretikai ar kiti vaistų aukštam kraujospūdžiui gydyti. Vartojami su Jinarc jie gali padidinti kraujospūdžio sumažėjimo pavojų stojantis iš sėdimos ar gulimos padėties;
- vaistai, kurie padidina natrio kiekį kraujyje ar kuriuose yra didelis druskos kiekis (pvz., vandenyje tirpstančios tabletės ir vaistai nuo virškinimo sutrikimų). Jie gali padidinti Jinarc poveikį. Kyla rizika, kad kraujyje susikaups per daug natrio.

Tačiau vis dėlto Jums gali būti įmanoma vartoti šių vaistų kartu su Jinarc. Kas Jums tinka, nuspręskite gydytojas.

### **Jinarc vartojimas su maistu ir gėrimais**

Vartodami šį vaistą negerkite greipfrutų sulčių.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

**Nevartokite** šio vaisto, jeigu esate nėščia ar žindote.

Vaisingos moterys, vartodamos šį vaistą, privalo taikyti patikimas kontracepcijos priemones.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Po Jinarc pavartojimo kai kuriems žmonėms gali svaigti galva, jie gali jausti silpnumą ar nuovargį. Jeigu Jums tai nutiko, nevairuokite ir nenaudokite jokių įrankių ar mechanizmų.

### **Jinarc sudėtyje yra laktozės**

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.



### 3. Kaip vartoti Jinarc

Jinarc gali paskirti tik gydytojas, kurio specializacija – ADPIL gydymas. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### Dozė

Kasdien suvartojamas Jinarc kiekis dalijamas į dvi dozes, iš kurių viena yra didesnė. Didesnę dozę reikia išgerti ryte pabudus, mažiausiai 30 minučių prieš pusryčius. Mažesnę dozę reikia suvartoti po 8 valandų.

Dozių deriniai:

45 mg ir 15 mg

60 mg ir 30 mg

90 mg ir 30 mg

Jūsų gydymas paprastai pradedamas nuo 45 mg dozės ryte ir 15 mg dozės po 8 valandų. Jūsų gydytojas gali laipsniškai padidinti Jūsų dozę iki didžiausio derinio: 90 mg pabudus ir 30 mg po aštuonių valandų. Siekdamas nustatyti geriausią dozę, gydytojas reguliariai tikrins, kaip toleruojate paskirtą dozę. Turėtumėte visuomet vartoti didžiausią toleruojamą dozių derinį, kurį paskyrė gydytojas.

Jeigu vartojate kitų vaistų, kurie gali padidinti Jinarc poveikį, Jums gali būti skiriamos mažesnės Jinarc dozės. Tokiu atveju gydytojas gali paskirti Jinarc tabletes su 30 mg arba 15 mg tolvaptano, kurias reikia suvartoti kartą per parą ryte.

#### Vartojimo metodas

Tabletes nurykite nekramtę, užgerdami stikline vandens.

Rytinę dozę reikia suvartoti mažiausiai 30 minučių prieš pusryčius. Antrą paros dozę galima suvartoti valgio metu arba nevalgius.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Jinarc dozę?**

Jeigu išgėrėte daugiau tablečių nei paskirta dozė, **nedelsdami išgerkite daug vandens ir kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę**. Neužmirškite pasiimti vaistų pakuotės, kad būtų aišku, ką pavartojote. Jeigu didesnę dozę pavartojote labai vėlai dieną, Jums gali reikėti dažniau eiti į tualetą naktį.

#### **Pamiršus pavartoti Jinarc**

Jei pamiršote pavartoti savo vaistą, turėtumėte kuo greičiau išgerti dozę, kai tik prisiminsite tą pačią dieną. Jeigu neišgersite tablečių vieną dieną, kitą dieną gerkite įprastą dozę. **NEGALIMA** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### **Nustojus vartoti Jinarc**

Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, Jūsų inkstų cistos gali augti taip greitai, kaip ir prieš pradėdant gydymą Jinarc. Todėl šį vaistą turėtumėte nustoti vartoti tik jeigu pastebėsite nepageidaujamą poveikį, dėl kurio gali reikėti skubios medicininės pagalbos (žr. 4 skyrių), arba jeigu lieps Jūsų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Sunkus šalutinis poveikis**

**Jeigu pastebėjote kurį nors iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, Jums gali reikėti skubiosios medicinos pagalbos. Nustokite vartoti Jinarc ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę, jeigu:**

- sunku šlapintis;
- atsirado veido, lūpų ar liežuvio patinimas, niežėjimas, generalizuotas išbėrimas, sunkus švokštimas ar dusulys (alerginės reakcijos simptomai).

**Dėl Jinarc gali netinkamai veikti Jūsų kepenys.**

Pasitarkite su gydytoju, jeigu atsiranda pykinimas, vėmimas, karščiavimas, nuovargis, apetito praradimas, pilvo skausmas, tamsus šlapimas, gelta (odos ar akių pageltimas), odos niežėjimas ar sąnarių ir raumenų skausmas, lydymas karščiavimo.

**Kitas šalutinis poveikis**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- troškulys (reikalaujantis besaikio vandens gėrimo);
- galvos skausmas;
- svaigulys;
- viduriavimas;
- burnos sausumas;
- padidėjęs poreikis šlapintis, šlapintis naktį arba dažniau šlapintis;
- nuovargis.

**Dažnas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- dehidratacija;
- didelis natrio, šlapimo rūgšties ir cukraus kiekis kraujyje;
- sumažėjęs apetitas;
- pakitęs skonio pojūtis;
- podagra;
- sunkumas užmigti;
- apalpinimas;
- širdies daužymasis;
- dusulys;
- pilvo skausmas;
- pilnumo jausmas skrandyje, pilvo pūtimas ar diskomfortas;
- vidurių užkietėjimas;
- rėmuo;
- sutrikusi kepenų funkcija;
- sausa oda;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- dilgėlinė;
- sąnarių skausmas;
- raumenų spazmai;
- raumenų skausmas;
- bendras silpnumas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje;
- svorio netekimas;
- kūno svorio padidėjimas.

**Nedažnas** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- padidėjęs bilirubino (medžiaga, kuri odą ir akis nudažo geltonai) kiekis kraujyje.

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- alerginės reakcijos (žr. pirmiau);
- generalizuotas bėrimas;
- ūminis kepenų nepakankamumas (ŪKN).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Jinarc**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, dėklo kortelės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Jinarc sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra tolvaptanas.  
Kiekvienoje 15 mg Jinarc tabletėje yra 15 mg tolvaptano.  
Kiekvienoje 30 mg Jinarc tabletėje yra 30 mg tolvaptano.  
Kiekvienoje 45 mg Jinarc tabletėje yra 45 mg tolvaptano.  
Kiekvienoje 60 mg Jinarc tabletėje yra 60 mg tolvaptano.  
Kiekvienoje 90 mg Jinarc tabletėje yra 90 mg tolvaptano.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių), kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas, indigokarminas (E 132).

### **Jinarc išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Skirtingo stiprumo Jinarc tabletės yra skirtingos formos ir su skirtingu įspaudu:

15 mg tabletė: mėlyna, trikampė, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „15“;  
30 mg tabletė: mėlyna, apvali, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „30“;  
45 mg tabletė: mėlyna, kvadratinė, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „45“;  
60 mg tabletė: mėlyna, modifikuota stačiakampė, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „60“;  
90 mg tabletė: mėlyna, penkiakampė, vienoje pusėje įspausta „OTSUKA“ ir „90“.

Jūsų vaistas tiekiamas tokių pakuotės dydžių:

*Jinarc 15 mg tabletės:* pakuotės, kuriose yra 7 tabletės arba 28 tabletės

*Jinarc 30 mg tabletės:* pakuotės, kuriose yra 7 tabletės arba 28 tabletės

*Jinarc 45 mg tabletės + Jinarc 15 mg tabletės:* pakuotės (lizdinės plokštelės su dėklo kortele ir be jos), kuriose yra

14 tablečių (7 didesnio stiprumo tabletės + 7 mažesnio stiprumo tabletės),  
28 tabletės (14 didesnio stiprumo tablečių + 14 mažesnio stiprumo tablečių) arba  
56 tabletės (28 didesnio stiprumo tabletės + 28 mažesnio stiprumo tabletės).

*Jinarc 60 mg tabletės + Jinarc 30 mg tabletės*: pakuotės (lizdinės plokštelės su dėklo kortele ir be jos), kuriose yra

14 tablečių (7 didesnio stiprumo tabletės + 7 mažesnio stiprumo tabletės),  
28 tabletės (14 didesnio stiprumo tablečių + 14 mažesnio stiprumo tablečių) arba  
56 tabletės (28 didesnio stiprumo tabletės + 28 mažesnio stiprumo tabletės).

*Jinarc 90 mg tabletės + Jinarc 30 mg tabletės*: pakuotės (lizdinės plokštelės su dėklo kortele ir be jos), kuriose yra

14 tablečių (7 didesnio stiprumo tabletės + 7 mažesnio stiprumo tabletės),  
28 tabletės (14 didesnio stiprumo tablečių + 14 mažesnio stiprumo tablečių) arba  
56 tabletės (28 didesnio stiprumo tabletės + 28 mažesnio stiprumo tabletės).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49691 700 860

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Otsuka Pharmaceutical S.A  
Tel: +3493 2081 020

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33147 080 000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Sími: +46854 528 660

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46854 528 660

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.