

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 15 mg tabletki
Jinarc 30 mg tabletki
Jinarc 45 mg tabletki
Jinarc 60 mg tabletki
Jinarc 90 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jinarc 15 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 15 mg tolwaptanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki 15 mg zawiera około 35 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Jinarc 30 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 30 mg tolwaptanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki 30 mg zawiera około 70 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Jinarc 45 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 45 mg tolwaptanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki 45 mg zawiera około 12 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Jinarc 60 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 60 mg tolwaptanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki 60 mg zawiera około 16 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Jinarc 90 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 90 mg tolwaptanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki 90 mg zawiera około 24 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Jinarc 15 mg tabletki

Niebieska, trójkątna (oś podłużna: 6,58 mm; oś poprzeczna: 6,20 mm), lekko wypukła, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „15” po jednej stronie.

Jinarc 30 mg tabletki

Niebieska, okrągła (średnica: 8 mm), lekko wypukła, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „30” po jednej stronie.

Jinarc 45 mg tabletki

Niebieska, kwadratowa (długość boku: 6,8 mm; oś podłużna: 8,2 mm), lekko wypukła, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „45” po jednej stronie.

Jinarc 60 mg tabletki

Niebieska, o kształcie zbliżonym do prostokąta (oś podłużna: 9,9 mm; oś poprzeczna: 5,6 mm), lekko wypukła, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „60” po jednej stronie.

Jinarc 90 mg tabletki

Niebieska, pięciokątna (oś podłużna: 9,7 mm; oś poprzeczna: 9,5 mm), lekko wypukła, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „90” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Jinarc jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postawiania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 4. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tolwaptanem musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w postępowaniu z ADPKD i w pełni świadomych zagrożeń związanych ze stosowaniem tolwaptanu (włącznie z toksycznym działaniem na wątrobę) oraz wymogów monitorowania (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkt Jinarc należy podawać dwa razy na dobę w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg lub 90 mg + 30 mg. Dawkę poranną należy przyjąć co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Drugą dawkę można przyjmować razem z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przy stosowaniu takich schematów dawek podzielonych dawka dobową wynosi, odpowiednio, 60 mg, 90 mg lub 120 mg.

Stopniowe dostosowanie dawki

Dawka początkowa wynosi 60 mg tolwaptanu na dobę stosowanego w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg (45 mg po przebudzeniu i przed śniadaniem oraz 15 mg 8 godzin później). Tę dawkę początkową należy zwiększyć do 90 mg tolwaptanu (w schemacie dawek podzielonych 60 mg + 30 mg) na dobę, a następnie do docelowej dawki 120 mg tolwaptanu na dobę w schemacie podzielonym (90 mg + 30 mg), jeśli jest tolerowana, z zachowaniem co najmniej tygodniowych odstępów między kolejnymi zwiększeniami dawki. Dawkę należy zwiększać ostrożnie, aby nie dopuścić do złej tolerancji dużych dawek na skutek zbyt szybkiego zwiększania dawki leku. W zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta dawkę można zmniejszyć. Pacjent powinien stosować tolwaptan w największej tolerowanej przez siebie dawce.

Celem dostosowania dawki jest możliwie całkowite i stałe zablokowanie aktywności wazopresyny wobec nerkowego receptora V₂ z jednoczesnym zachowaniem akceptowalnej równowagi płynów (patrz punkt 4.4).

Zaleca się oznaczanie osmolalności moczu dla sprawdzania, czy aktywność wazopresyny jest właściwie hamowana. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie osmolalności osocza lub stężenia sodu w surowicy (aby obliczyć osmolarność osocza) i/lub masy ciała, w celu monitorowania ryzyka odwodnienia spowodowanego moczopędnym działaniem tolwaptanu w razie niewystarczającego spożycia wody przez pacjenta.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jinarc w stadium 5. przewlekłej choroby nerek, w związku z czym leczenie tolwaptanem należy przerwać, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do stadium 5. PChN (patrz punkt 4.4).

Leczenie musi być wstrzymane w razie niemożności picia lub ograniczenia dostępu do wody (patrz punkt 4.4).

Nie wolno przyjmować tolwaptanu razem z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5). Należy pouczyć pacjentów o konieczności wypijania wystarczającej ilości wody lub innych napojów zawierających wodę (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A

W przypadku pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5) dawki tolwaptanu należy zmniejszyć w następujący sposób:

Podzielona dawka dobową tolwaptanu	Dawka zmniejszona (raz na dobę)
90 mg + 30 mg	30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)
60 mg + 30 mg	30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)
45 mg + 15 mg	15 mg

Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A

W przypadku pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A dawki tolwaptanu należy zmniejszyć w następujący sposób:

Podzielona dawka dobową tolwaptanu	Zmniejszona dawka podzielona
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Jeśli pacjent nie toleruje takich zmniejszonych dawek tolwaptanu, można rozważyć dalsze zmniejszenie dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Podeszły wiek nie ma wpływu na stężenie tolwaptanu w osoczu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u pacjentów z ADPKD w wieku powyżej 55 lat (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Tolwaptan jest przeciwwskazany u pacjentów z bezmoczem (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań klinicznych obejmujących pacjentów ze wskaźnikami szybkości filtracji kłębuszkowej <10 ml/min ani pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tzn. szacunkową szybkością filtracji kłębuszkowej [eGFR] <20) ryzyko uszkodzenia wątroby może być zwiększone; pacjentów takich należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksycznego działania na wątrobę. Dane dotyczące pacjentów z wczesnym stadium 4. PChN są bardziej ograniczone, niż w przypadku pacjentów z stadium 1., 2. lub 3. (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane w przypadku pacjentów w późnym 4. stadium PChN (eGFR <25 ml/min/1,73 m²). Brak dostępnych danych dla pacjentów w stadium 5. PChN. Należy przerwać leczenie tolwaptanem, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do stadium 5. PChN (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i zagrożenia związane z leczeniem produktem Jinarc. Takich pacjentów należy prowadzić z zachowaniem szczególnej ostrożności i regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Produkt Jinarc jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia wykazywali zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i/lub przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby spełniające kryteria przerwania leczenia tolwaptanem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tolwaptanu u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. Tolwaptan nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na benzoazepinę lub pochodne benzoazepiny (patrz punkt 4.4);
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i/lub przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby przed rozpoczęciem leczenia, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia tolwaptanem (patrz punkt 4.4);
- Anuria;
- Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej;
- Hipernatremia;
- Pacjenci, którzy nie odczuwają pragnienia lub nie są w stanie zareagować na pragnienie;
- Ciąża (patrz punkt 4.6);
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę

Tolwaptan związany jest z idiosynkratycznym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej (AlAT i AspAT) we krwi, którym w rzadkich przypadkach towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej (TB).

Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania tolwaptanu w leczeniu ADPKD zgłoszono ostrą niewydolność wątroby wymagającą przeszczepienia wątroby.

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, uszkodzenia komórek wątroby (określane jako zwiększenie aktywności AlAT $>3 \times$ GGN) zaczęły ujawniać się 3 do 14 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; takie zwiększenie aktywności było przemijające, a aktywność AlAT powracała do wartości $<3 \times$ GGN w ciągu 1 do 4 miesięcy. Chociaż te jednoczesne wzrosty aktywności były przemijające po szybkim przerwaniu leczenia tolwaptanem, wskazują jednak na możliwość poważnego uszkodzenia wątroby.

Podobne zmiany obserwowane podczas stosowania innych produktów leczniczych związane są z ryzykiem nieodwracalnego i zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8).

Lekarze przepisujący ten produkt muszą w pełni stosować się do wymaganych środków ostrożności wymienionych poniżej.

Aby zmniejszyć ryzyko poważnego i(lub) nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest wykonywanie badań krwi, w celu oznaczenia aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny, przed rozpoczęciem leczenia produktem Jinarc, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące. Zaleca się jednoczesną obserwację w kierunku objawów mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby (takich jak zmęczenie, jadłowstręt, nudności, dyskomfort w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, wymioty, gorączka, wysypka, świąd, ciemny kolor moczu lub żółtaczka).

Jeśli przed leczeniem pacjent ma nieprawidłowe wartości AlAT, AspAT lub TB, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia (patrz niżej), stosowanie tolwaptanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyjściowych wartości tych parametrów, ale poniżej poziomu wymagającego trwałego przerwania leczenia, leczenie może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami; testy czynności wątroby należy przeprowadzać z większą częstością. Zaleca się konsultację hepatologa.

Przez pierwsze 18 miesięcy leczenia produkt Jinarc można przepisywać tylko pacjentom, u których lekarz stwierdził czynność wątroby uzasadniającą dalsze leczenie.

W momencie wystąpienia podmiotowych lub przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby lub stwierdzenia klinicznie istotnego nieprawidłowego zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT podczas leczenia, należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu Jinarc i powtórzyć jak najszybciej (optymalnie w ciągu od 48 godzin do 72 godzin) badania diagnostyczne obejmujące pomiary AlAT, AspAT, TB i fosfatazy alkalicznej (AP). Badania te należy powtarzać ze zwiększoną częstością do czasu stabilizacji lub ustąpienia danych objawów przedmiotowych/podmiotowych lub nieprawidłowości laboratoryjnych, w którym to momencie można wznowić leczenie produktem Jinarc.

Aktualna praktyka kliniczna sugeruje wstrzymanie leczenia produktem Jinarc w razie potwierdzenia utrzymującej się lub rosnącej aktywności transaminaz oraz całkowite odstawienie leczenia w razie znaczącego zwiększenia aktywności transaminaz i/lub utrzymywania się klinicznych objawów uszkodzenia wątroby.

Zalecane kryteria trwałego przerwania leczenia obejmują:

- aktywność AlAT lub AspAT $> 8 \times$ GGN
- aktywność AlAT lub AspAT $> 5 \times$ GGN przez ponad 2 tygodnie
- aktywność AlAT lub AspAT $> 3 \times$ GGN oraz (TB $> 2 \times$ GGN lub wartość INR $> 1,5$)
- aktywność AlAT lub AspAT $> 3 \times$ GGN łącznie z utrzymującymi się, wyżej wymienionymi objawami uszkodzenia wątroby.

Jeśli aktywności AlAT i AspAT utrzymują się poniżej 3-krotności GGN, można z zachowaniem ostrożności kontynuować leczenie produktem Jinarc w takiej samej lub zmniejszonej dawce, często kontrolując stan pacjenta, gdyż wydaje się, że u części pacjentów aktywność transaminaz stabilizuje się w miarę kontynuacji leczenia.

Dostęp do wody

Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz (patrz punkt 4.8). W związku z tym pacjenci muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia.

Ponadto pacjent musi wypić od 1 do 2 szklanek płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.

Odwodnienie

U pacjentów przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, gdyż leczenie tolwaptanem może prowadzić do ciężkiego odwodnienia stanowiącego czynnik ryzyka upośledzenia czynności nerek. Zaleca się uważne monitorowanie masy ciała. Postępujące zmniejszanie się masy ciała może być wczesną oznaką postępującego odwodnienia. W razie stwierdzenia odwodnienia należy podjąć odpowiednie działania, które mogą obejmować konieczność przerwania leczenia tolwaptanem lub zmniejszenia jego dawki i zwiększenie podaży płynów. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobami upośledzającymi prawidłowe pobieranie płynów lub zwiększającymi ryzyko utraty wody, np. w razie wymiotów lub biegunki.

Utrudnienie odpływu moczu

Należy zapewnić odpływ moczu. U pacjentów z częściowym utrudnieniem odpływu moczu, na przykład z przerostem gruczołu krokowego lub zaburzeniami mikcji, istnieje większe ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu.

Równowaga wodno-elektrolitowa

U wszystkich pacjentów należy monitorować zawartość wody i elektrolitów. Podawanie tolwaptanu powoduje obfite wydalenie wody z moczem i może spowodować odwodnienie oraz zwiększenie stężenia sodu w surowicy (patrz punkt 4.8); jest przeciwwskazane u pacjentów z hipernatremią (patrz punkt 4.3). W związku z tym przed i po rozpoczęciu leczenia tolwaptanem należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy i zawartość elektrolitów, oraz obserwować pacjenta w kierunku objawów zaburzeń elektrolitowych (np. zawroty głowy, omdlenie, kołatanie serca, splątanie, osłabienie, niepewny chód, wygórowanie odruchów, napady padaczkowe, śpiączka) w celu monitorowania ewentualnego odwodnienia.

Podczas długotrwałego leczenia zawartość elektrolitów należy oznaczać co najmniej co trzy miesiące.

Nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy

Przed rozpoczęciem leczenia tolwaptanem należy skorygować nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy (hiponatremia lub hipernatremia).

Reakcja anafilaktyczna

W okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego i uogólnionej wysypki) po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W trakcie leczenia pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją. Pacjentom, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na benzoazepiny lub pochodne benzoazepiny (np. benazepryl, koniwaptan, mesylan fenoldopamu lub mirtazapinę), może zagrażać ryzyko reakcji nadwrażliwości na tolwaptan (patrz punkt 4.3).

W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie tolwaptanu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponieważ nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3) nie wolno nigdy wznowiać leczenia po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą z podwyższonym stężeniem glukozy (np. ponad 300 mg/dl) może wystąpić pseudohiponatremia. Taki stan należy wykluczyć przed i podczas leczenia tolwaptanem.

Tolwaptan może powodować hiperglikemię (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia tolwaptanem pacjentów z cukrzycą. W szczególności dotyczy to pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2.

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

Znanym efektem działania tolwaptanu jest zmniejszone wydalanie kwasu moczowego przez nerki. W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, potencjalnie klinicznie istotne zwiększenie stężenia kwasu moczowego (ponad 10 mg/dl) stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących tolwaptan (6,2%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (1,7%). Działania niepożądane w postaci dny moczanowej zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących tolwaptan (28/961; 2,9%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (7/483; 1,4%). Ponadto w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, zaobserwowano zwiększone zużycie allopurynolu i innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy przypisuje się odwracalnym zmianom hemodynamicznym w obrębie nerek występującym w reakcji na wpływ tolwaptanu na osmolalność moczu; działanie takie może być znaczące klinicznie. Jednakże przypadki zwiększenia stężenia kwasu moczowego i/lub dny moczanowej obserwowane w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo nie były poważne i nie prowadziły do przerwania leczenia. Należy oznaczyć stężenie kwasu moczowego przed rozpoczęciem leczenia produktem Jinarc oraz podczas leczenia, gdy będzie to wskazane w oparciu o obserwowane objawy.

Wpływ tolwaptanu na szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR)

W badaniach obejmujących pacjentów z ADPKD zaobserwowano przemijające zmniejszenie GFR na początku leczenia tolwaptanem.

Przewlekła choroba nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Jinarc u pacjentów w późnym 4. stadium PChN (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów w 5. stadium PChN. Należy przerwać leczenie tolwaptanem, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do 5. stadium PChN.

Laktoza

Produkt Jinarc zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę tolwaptanu

Inhibitory CYP3A

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, darunawir/rytonawir, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, imatynib, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna) zwiększa narażenie na tolwaptan.

Jednoczesne podawanie tolwaptanu i ketokonazolu spowodowało 440% zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i 248% zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia tolwaptanu w osoczu (C_{max}).

Jednoczesne stosowanie tolwaptanu i flukonazolu, umiarkowanego inhibitora CYP3A, powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} tolwaptanu o, odpowiednio, 200% i 80%.

Jednoczesne podawanie tolwaptanu z sokiem grejpfrutowym, umiarkowanym lub silnym inhibitorem CYP3A, spowodowało dwukrotne zwiększenie maksymalnego stężenia tolwaptanu (C_{max}).

Zaleca się zmniejszenie dawki tolwaptanu u pacjentów przyjmujących umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.2). Pacjenci przyjmujący umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A muszą być leczeni z ostrożnością, zwłaszcza jeśli przyjmują takie inhibitory częściej niż raz na dobę.

Induktory CYP3A

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych będących silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyna) zmniejsza narażenie na tolwaptan i jego skuteczność. Jednoczesne podawanie tolwaptanu z ryfampicyną zmniejsza C_{max} i AUC tolwaptanu o około 85%. W związku z tym należy unikać jednoczesnego podawania tolwaptanu z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyna, ryfabutylna, ryfapentyna, fenytoina, karbamazepina, ziele dziurawca).

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy

Nie ma danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania tolwaptanu i hipertonicznego roztworu chlorku sodu, doustnych preparatów zawierających sól oraz produktów leczniczych, które zwiększają stężenie sodu w surowicy. Produkty lecznicze o dużej zawartości sodu, takie jak musujące produkty przeciwbólowe i niektóre produkty zawierające sól stosowane w leczeniu niestrawności, mogą również zwiększać stężenie sodu w surowicy. Jednoczesne stosowanie tolwaptanu z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy może zwiększać ryzyko wystąpienia hipernatremii (patrz punkt 4.4) i w związku z tym nie jest zalecane.

Leki moczopędne

Nie badano intensywnie stosowania tolwaptanu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi u pacjentów z ADPKD. Nie wydaje się, aby występowało działanie synergistyczne lub addytywne przy jednoczesnym stosowaniu tolwaptanu z diuretykami pętlowymi i tiazydowymi, jednakże każda z tych klas leków może prowadzić do silnego odwodnienia, które stanowi czynnik ryzyka zaburzenia czynności nerek. W razie stwierdzenia odwodnienia lub upośledzenia czynności nerek należy podjąć odpowiednie działanie, które może obejmować konieczność przerwania stosowania lub zmniejszenia dawek tolwaptanu i/lub leków moczopędnych oraz zwiększenie podaży płynów. Należy też ocenić inne możliwe przyczyny odwodnienia lub upośledzenia czynności nerek i podjąć odpowiednie działania.

Wpływ tolwaptanu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Substraty CYP3A

U zdrowych osób tolwaptan, substrat CYP3A, nie wywierał żadnego wpływu na stężenie w osoczu innych substratów CYP3A (np. warfaryny lub amiodaronu). Tolwaptan zwiększał 1,3 – 1,5-krotnie stężenie lowastatyny w osoczu. Nawet jeśli takie zwiększenie nie ma znaczenia klinicznego, to jednak wskazuje, że tolwaptan może potencjalnie zwiększać narażenie na substraty CYP3A4.

Substraty transporterów

Substraty glikoproteiny P: Badania *in vitro* wskazują, że tolwaptan jest substratem i konkurencyjnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym były zwiększone (1,3-krotne zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu [C_{max}] i 1,2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu [AUC_{τ}]) po jednoczesnym podawaniu z wielokrotnymi dawkami 60 mg tolwaptanu raz na dobę. W związku z tym pacjenci otrzymujący digoksynę lub inne substraty P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (np. dabigatran), jeśli stosują tolwaptan, muszą być leczeni z ostrożnością i oceniani pod kątem nasilenia działania tych produktów leczniczych.

OATP1B1/OAT3/BCRP i OCT1: Badania *in vitro* wykazały, że tolwaptan lub jego metabolit związany z kwasem oksomasłowym mogą hamować transportery OATP1B1, OAT3, BCRP i OCT1. Jednoczesne podawanie tolwaptanu (90 mg) z rozuwastatyną (5 mg), substratem BCRP, zwiększało wartości C_{max} i AUC_t rozuwastatyny o, odpowiednio, 54% i 69%. Jeśli substraty BCRP (np.

sulfasalazyna) są podawane jednocześnie z tolwaptanem, pacjentów należy leczyć ostrożnie i oceniać pod kątem nasilenia działania tych produktów leczniczych.

Podawanie rozuwastatyny (substrat OATP1B1) lub furosemidu (substrat OAT3) zdrowym ochotnikom z podwyższonym stężeniem metabolitu kwasu oksomasłowego w osoczu (inhibitor OATP1B1 i OAT3) nie miało istotnego znaczenia dla farmakokinetyki rozuwastatyny ani furosemidu. Statyny, powszechnie stosowane w badaniu głównym III fazy tolwaptanu (np. rozuwastatyna i pitawastatyna), są substratami OATP1B1 lub OATP1B3, jednak w III fazie głównego badania stosowania tolwaptanu w leczeniu ADPKD nie zaobserwowano różnicy w profilu zdarzeń niepożądanych.

Jeśli substraty OCT1 (np. metformina) są podawane jednocześnie z tolwaptanem, pacjentów należy leczyć ostrożnie i oceniać pod kątem nasilenia działania tych produktów leczniczych.

Moczopędne produkty lecznicze lub przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze o mechanizmie działania innym niż moczopędny

W badaniach obejmujących ADPKD nie mierzono standardowo ciśnienia krwi w pozycji stojącej. W związku z tym nie można wykluczyć ryzyka niedociśnienia ortostatycznego/posturalnego spowodowanego interakcją farmakodynamiczną z tolwaptanem.

Jednoczesne podawanie z analogami wazopresyny

Oprócz działania na nerki powodującego utratę wody, tolwaptan może blokować naczyniowe receptory V2 wazopresyny uczestniczące w uwalnianiu czynników krzepnięcia (np. czynnika von Willebranda) z komórek śródbłonna. Dlatego działanie analogów wazopresyny, takich jak desmopresyna, może być osłabione u pacjentów stosujących je w celu zapobiegania lub ograniczania krwawienia i jednocześnie przyjmujących tolwaptan. Nie zaleca się podawania produktu Jinarc razem z analogami wazopresyny.

Palenie tytoniu i spożywanie alkoholu

W wywiadzie z badań obejmujących pacjentów z ADPKD dane dotyczące palenia tytoniu lub spożywania alkoholu są zbyt ograniczone, aby ocenić ewentualny wpływ tych używek na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tolwaptanu w leczeniu ADPKD.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tolwaptanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt Jinarc nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Produkt Jinarc jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tolwaptan przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały przenikanie tolwaptanu do mleka samic. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i dzieci. Produkt Jinarc jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jinarc wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę ryzyko sporadycznych zawrotów głowy, astenii lub zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do przewidywanych ze względu na farmakodynamikę i najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należy pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz, występujące u, odpowiednio, u około 55%, 38%, 29% i 23% pacjentów. Ponadto tolwaptan związany jest z idiosynkratycznym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT; 4,4%) i asparaginowej (AspAT; 3,1%) we krwi, której w rzadkich przypadkach towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej (TB; 0,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem tolwaptanem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można określić częstości działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń. Z tego względu częstość występowania takich działań niepożądanych określono jako „nieznana”.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				wstrząs anafilaktyczny, uogólniona wysypka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	polidypsja	odwodnienie, hipernatremia, zmniejszenie łaknienia, hiperurykemia, hiperglikemia, dna moczanowa		
Zaburzenia psychiczne		bezsenna		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	zaburzenia smaku, omdlenia		
Zaburzenia serca		kołatanie serca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, suchość w jamie ustnej	ból brzucha, wzdęcie jamy brzusznej, zaparcie, niestrawność, choroba refluksowa przełyku		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zaburzenia czynności wątroby		ostra niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		suchość skóry, wysypka, świąd, pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów, skurcze mięśni, ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nykturia, częstomocz, wielomocz			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, pragnienie	astenia		
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała	zwiększenie stężenia bilirubiny	

¹ przypadek obserwowany po wprowadzeniu do obrotu, tolwaptan stosowano w leczeniu ADPKD. Konieczny był przeszczep wątroby.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD zwiększenie aktywności ALAT ($>3 \times$ górna granica normy [GGN]) zaobserwowano u 4,4% (42/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 1,0% (5/484) pacjentów otrzymujących placebo, natomiast zwiększenie aktywności AspAT ($>3 \times$ GGN) zaobserwowano u 3,1% (30/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 0,8% (4/484) pacjentów otrzymujących placebo. U dwóch (2/957; 0,2%) z tych pacjentów leczonych tolwaptanem i dodatkowo u trzeciego pacjenta z rozszerzonego badania otwartego stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ($>3 \times$ GGN) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia TB ($>2 \times$ GGN).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zdrowych ochotników jednorazowe dawki doustne do 480 mg (czterokrotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej) i wielokrotne dawki wynoszące do 300 mg na dobę podawane przez 5 dni były dobrze tolerowane. Nie ma swoistej odtrutki na zatrucie tolwaptanem. Można przewidywać, że przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrego przedawkowania będą objawami nasilonego działania farmakologicznego, t.j.: zwiększenie stężenia sodu w surowicy, wielomocz, pragnienie i odwodnienia/hipowolemia.

Nie obserwowano zgonów u szczurów i psów po podaniu pojedynczych doustnych dawek 2 000 mg/kg m.c. (maksymalna możliwa dawka). Pojedyncza dawka doustna 2 000 mg/kg m.c. była dawką śmiertelną u myszy, a objawy toksycznego działania u myszy obejmowały zmniejszenie aktywności lokomotorycznej, chwiejny chód, drżenie i hipotermię.

U pacjentów z podejrzeniem przedawkowania tolwaptanu zaleca się ocenę parametrów czynności życiowych, stężenia elektrolitów, EKG oraz stanu nawodnienia. Do czasu ustąpienia wydalania wolnej wody z moczem należy kontynuować odpowiednie uzupełnianie płynów i/lub elektrolitów. Dializa może być nieskuteczna w eliminacji tolwaptanu z organizmu z uwagi na duże powinowactwo do wiązania z białkami osocza u człowieka (> 98%).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki diuretyczne, antagoniści wazopresyny, kod ATC: C03XA01.

Mechanizm działania

Tolwaptan jest antagoniście wazopresyny, który swoiście blokuje wiązanie wazopresyny argininowej (AVP) z receptorami V2 w dystalnym odcinku nefronu. Powinowactwo tolwaptanu do receptorów V2 u człowieka jest 1,8-krotnie większe niż naturalnej AVP.

Działanie farmakodynamiczne

Farmakodynamiczne działanie tolwaptanu zostało określone u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z ADPKD w stadiach przewlekłej choroby nerek od 1. do 4. Wpływ na eliminację wolnej wody oraz objętość moczu był wyraźny we wszystkich stadiach przewlekłej choroby nerek z mniejszym bezwzględny efektem działania w późniejszych stadiach, co zgodne jest z malejącą liczbą w pełni sprawnych nefronów. Szybkie zmniejszenia średniej całkowitej objętości nerek zaobserwowano także po 3 tygodniach leczenia we wszystkich stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN), od -4,6% w stadium 1. PChN do -1,9% w stadium 4.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kliniczny program opracowywania tolwaptanu w postaci tabletek do leczenia ADPKD koncentruje się na pojedynczym głównym międzynarodowym badaniu fazy III z randomizacją i kontrolą placebo, w którym u 1 445 dorosłych pacjentów z ADPKD porównywano długookresowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego tolwaptanu stosowanego w schemacie dawek podzielonych (dostosowywanych w zakresie od 60 mg/dobę od 120 mg/dobę) z placebo.

Łącznie na całym świecie ukończono 14 badań klinicznych dotyczących tolwaptanu stosowanego we wskazaniu ADPKD, w tym 8 badań w USA, 1 w Holandii, 3 w Japonii, 1 w Korei oraz główne międzynarodowe badanie fazy III.

Do głównego badania fazy III (TEMPO 3:4, 156-04-251) włączono pacjentów w 129 ośrodkach w obu Amerykach, Japonii, Europie i innych krajach. Zasadniczym celem tego badania była ocena długookresowej skuteczności tolwaptanu w leczeniu ADPKD na podstawie zmiany (%) całkowitej objętości nerek (TKV) (znormalizowanej jako wartość procentowa; %) u pacjentów leczonych tolwaptanem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym łącznie 1 445 dorosłych pacjentów (w wieku od 18 lat do 50 lat) z potwierdzoną szybko postępującą, wczesną postacią ADPKD (spełniającą zmodyfikowane kryteria Ravine'a, o TKV \geq 750 ml i szacowanym klirensie kreatyniny \geq 60 ml/min) zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do przyjmowania tolwaptanu lub placebo. Pacjenci byli leczeni przez okres do 3 lat.

Grupy otrzymujące tolwaptan (N = 961) i placebo (N = 484) były dobrze dobrane względem płci, a średni wiek pacjenta wynosił 39 lat. Kryteria włączenia wskazywały pacjentów z wyjściowo potwierdzoną wczesną progresją choroby. Wyjściowo, przeciętna szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów wynosiła 82 ml/min/1,73 m² (wg wzoru *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI), przy czym u 79% pacjentów występowało nadciśnienie a średnia całkowita objętość nerek (TKV) wynosiła 1 692 ml (wartość skorygowana względem wzrostu: 972 ml/m). U około 35% pacjentów stwierdzano PChN w stadium 1., u 48% w stadium 2. PChN, a u 17% - w stadium 3. (na podstawie eGFR wg wzoru CKD-EPI). Kryteria te umożliwiły poszerzenie badanej populacji o pacjentów z szybką progresją choroby, jednakże analizy podgrup oparte na kryteriach stratyfikacji (wiek, TKV, GFR, albuminuria, nadciśnienie) wskazały, że obecność takich czynników ryzyka w młodszym wieku prognozuje szybszy rozwój choroby.

Uzyskane wyniki dotyczące pierwszorzędkowych punktów końcowych, wielkości zmiany TKV u pacjentów zrandomizowanych do leczenia tolwaptanem (znormalizowanej do wartości procentowej, %), w porównaniu do zmiany uzyskanej u pacjentów otrzymujących placebo, były wysoce znamienne statystycznie. Wskaźnik zwiększenia TKV w ciągu 3 lat był znamienne mniejszy u pacjentów leczonych tolwaptanem niż u pacjentów otrzymujących placebo: odpowiednio, 2,80% na rok w porównaniu do 5,51% na rok (stosunek średnich geometrycznych 0,974; 95% CI 0,969 do 0,980; $p < 0,0001$).

Założone drugorzędowe punkty końcowe były testowane sekwencyjnie. Kluczowy, drugorzędowy złożony punkt końcowy (progresja ADPKD) stanowił czas do wystąpienia następujących zdarzeń związanych z progresją kliniczną:

- 1) Pogorszenie czynności nerek (zdefiniowane jako utrzymujące się [powtarzające się przez co najmniej 2 tygodnie] 25% zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy w okresie leczenia [od zakończenia dostosowywania dawki do ostatniej wizyty w trakcie stosowania produktu leczniczego]);
- 2) Istotny klinicznie ból nerek (zdefiniowany jako konieczność wydania zwolnienia lekarskiego, zastosowania leków przeciwbólowych ostatniego rzutu, narkotycznych leków przeciwbólowych oraz interwencji radiologicznej lub chirurgicznej mającej na celu leczenie bólu nocyceptywnego);
- 3) Nasilenie nadciśnienia;
- 4) Nasilenie albuminurii.

Względny wskaźnik zdarzeń związanych z ADPKD zmniejszył się o 13,5% u pacjentów leczonych tolwaptanem (hazard względny [HR] 0,87; 95% CI 0,78 do 0,97; $p = 0,0095$).

Wyniki dotyczące kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego przypisywane są głównie wpływowi na pogarszającą się czynność nerek i istotny klinicznie ból nerek. Zdarzenia związane z czynnością nerek były o 61,4% mniej prawdopodobne w grupie otrzymującej tolwaptan w porównaniu do grupy placebo (hazard względny [HR] 0,39; 95% CI 0,26 do 0,57; nominalna wartość $p < 0,0001$), natomiast zdarzenia związane z bólem nerek były o 35,8% mniej prawdopodobne w grupie otrzymującej tolwaptan w porównaniu do grupy placebo (hazard względny [HR] 0,64; 95% CI 0,47 do 0,89; nominalna wartość $p = 0,007$). Nie zaobserwowano natomiast wpływu tolwaptanu na progresję nadciśnienia ani albuminurii.

TEMPO 4:4 jest otwartym badaniem dodatkowym, w którym uczestniczyło 871 uczestników, którzy ukończyli wcześniej badanie TEMPO 3:4, ze 106 ośrodków w 13 krajach. W tym badaniu oceniano wpływ tolwaptanu na bezpieczeństwo stosowania, całkowitą objętość nerek (TKV) i eGFR u uczestników otrzymujących substancję czynną przez 5 lat (wczesne leczenie), w porównaniu do wpływu u uczestników otrzymujących placebo przez 3 lata, a następnie włączonych do grupy otrzymującej substancję czynną przez 2 lata (opóźnione leczenie).

Główny punkt końcowy TKV nie wykazał różnicy w zakresie zmiany (-1,7%) w ciągu 5-letniego okresu leczenia pomiędzy uczestnikami otrzymującymi wczesne i opóźnione leczenie na wstępnie określonym poziomie progowym istotności statystycznej ($p = 0,3580$). Trajektoria wzrostu TKV w obu grupach była spowolniona, względem placebo w pierwszych 3 latach, sugerując, że zarówno uczestnicy otrzymujący wczesne, jak i późne leczenie tolwaptanem, odnieśli korzyść na podobnym poziomie.

Drugorzędowy punkt końcowy badający utrzymywanie się pozytywnego wpływu na czynność nerek wskazał, że utrzymanie eGFR obserwowanego pod koniec zasadniczego badania TEMPO 3:4 (3,01 do 3,34 ml/min/1,73 m² pc. podczas wizyty kontrolnej 1 i 2) może być zachowane podczas leczenia w ramach otwartego badania. Ta różnica utrzymywała się we wstępnie określonej analizie modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (*Mixed effect Model Repeat Measurement*, MMRM) (3,15 ml/min/1,73 m² pc., 95% CI od 1,462 do 4,836, $p = 0,0003$) oraz w analizach czułości, w których wyjściowe dane eGFR przenoszono dalej (2,64 ml/min/1,73 m² pc., 95% CI od 0,672 do 4,603, $p = 0,0086$). Dane te sugerują, że tolwaptan może spowalniać pogorszenie czynności nerek oraz że takie korzyści utrzymują się przez czas trwania leczenia.

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące dłuższego okresu stosowania, aby wykazać, czy długotrwałe leczenie tolwaptanem nadal spowalnia tempo pogarszania się czynności nerek i wpływa na wynik leczenia klinicznego ADPKD, włącznie z opóźnieniem wystąpienia schyłkowej fazy choroby nerek.

U większości pacjentów włączonych do otwartego badania dodatkowego (TEMPO 4:4) przeprowadzono genotypowanie genów *PKD1* i *PKD2*, ale wyniki nie są jeszcze znane.

Po dodaniu kolejnych 2 lat leczenia tolwaptanem, co dało łącznie 5-letni okres leczenia tolwaptanem, nie stwierdzono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

W międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym z wycofaniem badaniu III fazy o numerze 156-13-210, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tolwaptanu (w dawce od 45 mg/dobę do 120 mg/dobę) do placebo u pacjentów, którzy tolerowali tolwaptan podczas pięcioletniego okresu dobierania dawki i okresu początkowego nim leczenia. W badaniu zastosowano losowy schemat wycofania, aby dodać pacjentów, którzy byli w stanie tolerować tolwaptan w pięcioletnim okresie przed randomizacją prowadzonym metodą pojedynczo ślepej próby, składającym się z 2-tygodniowego okresu dobierania dawki i 3-tygodniowego okresu początkowego. Schemat badania wykorzystano aby zminimalizować wpływ wcześniejszego przerwania udziału i braku danych na temat punktów końcowych badania.

Łącznie 1370 pacjentów (w wieku od 18 lat do 65 lat) z PChN z wartością eGFR od 25 do 65 ml/min/1,73 m², u osób w wieku poniżej 56 lat, lub z wartością eGFR od 25 do 44 ml/min/1,73 m² oraz ze zmniejszeniem wartości eGFR o >2,0 ml/min/1,73 m²/rok, jeśli byli w wieku od 56 lat do 65 lat, zrandomizowano do grupy otrzymującej tolwaptan ($n = 683$) lub do grupy otrzymującej placebo ($n = 687$) i leczono przez okres 12 miesięcy.

U zrandomizowanych pacjentów wyjściowa średnia eGFR wynosiła 41 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI), a historyczna wartość całkowitej objętości nerek (TKV), dostępna u 318 (23%) uczestników, wynosiła średnio 2026 ml. U około 5%, 75% i 20% uczestników wartość eGFR wynosiła odpowiednio 60 ml/min/1,73 m² lub powyżej (PChN w 2. stadium) lub mniej niż 60 i ponad 30 ml/min/1,73 m² (PChN w 3. stadium) lub mniej niż 30, ale powyżej 15 ml/min/1,73 m² (PChN w 4. stadium). Stadium

3. PChN można dodatkowo podzielić na stadium 3a 30%, (eGFR 45 ml/min/1,73 m² do poniżej 60 ml/min/1,73 m²) i stadium 3b 45%, (eGFR w granicach od 30 do 45 ml/min/1,73 m²).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana eGFR od poziomu wyjściowego przed rozpoczęciem leczenia do oceny po leczeniu. U pacjentów leczonych tolwaptanem zmniejszenie wartości eGFR było znacząco mniejsze niż u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,0001$). Różnica w zakresie zmiany eGFR podczas leczenia obserwowana w tym badaniu wynosi 1,27 ml/min/1,73 m², co stanowi zmniejszenie o 35% wartości średniej różnicy LS wartości eGFR o $-2,34$ ml/min/1,73 m² w grupie tolwaptanu względem $-3,61$ ml/min/1,73 m² w grupie placebo w ciągu jednego roku. Głównym drugorzędowym punktem końcowym było porównanie skuteczności leczenia tolwaptanem w porównaniu do leczenia placebo dotyczące zmniejszenia pogorszenia rocznego spadku eGFR we wszystkich zmierzonych punktach czasowych podczas badania. Te dane wykazują również znaczną korzyść wynikającą ze stosowania tolwaptanu w porównaniu do placebo ($p < 0,0001$).

Analiza w podgrupach pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych zgodnie ze stadiami przewlekłej choroby nerek (PChN) potwierdziła podobne, spójne działanie leku w porównaniu do placebo u pacjentów z wyjściowo 2., 3. a, 3.b i wczesnym 4. stadium choroby (eGFR od 25 do 29 ml/min/1,73 m²).

Z góry określona analiza w podgrupach sugeruje, że tolwaptan wywierał mniejsze działanie u pacjentów w wieku powyżej 55 lat, tj. w małej podgrupie pacjentów ze znacznie wolniejszym tempem zmniejszania eGFR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań tolwaptanu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wielotorbielowości nerek (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tolwaptan jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach po podaniu. Bezwzględna biodostępność tolwaptanu wynosi około 56%. Podanie tolwaptanu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło maksymalne stężenie tolwaptanu blisko dwukrotnie, jednakże wartość AUC pozostała niezmienną. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, jednak dawkę poranną należy przyjmować na czczo, aby zminimalizować zbędne ryzyko zwiększenia maksymalnego narażenia (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ≥ 300 mg maksymalne stężenie w osoczu osiąga poziom stabilny, prawdopodobnie w związku z nasyceniem wchłaniania. Tolwaptan wiąże się odwracalnie (98%) z białkami osocza.

Metabolizm

Tolwaptan jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, praktycznie wyłącznie przez CYP3A. Tolwaptan jest słabym substratem CYP3A4 i nie wydaje się, aby miał jakąkolwiek aktywność hamującą. W badaniach *in vitro* wykazano, że tolwaptan nie ma aktywności hamującej CYP3A. W osoczu, moczu i stolcu zidentyfikowano 14 metabolitów, z których wszystkie, poza jednym, są także metabolizowane przez CYP3A. Tylko metabolit związany z kwasem oksomasłowym odpowiada za więcej niż 10% łącznej radioaktywności osocza; wszystkie inne występują w stężeniu niższym niż stężenie tolwaptanu. Metabolity tolwaptanu nie przyczyniają się do farmakologicznego działania tolwaptanu lub mają nieznaczny w nim udział; wszystkie metabolity nie wykazują też żadnego lub tylko słabe (w porównaniu z tolwaptanem) działanie antagonistyczne wobec receptorów V2 u

człowieka. Końcowy okres półtrwania wynosi około 8 godzin, a stężenie tolwaptanu w stanie stacjonarym jest osiągnięte po podaniu pierwszej dawki.

Eliminacja

Mniej niż 1% substancji czynnej jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. W badaniach z użyciem znakowanego radioaktywnie tolwaptanu 40% dawki promieniowania odzyskano z moczu, a 59% ze stolca, w którym niezmieniony tolwaptan odpowiadał za około 32% dawki promieniowania. Tolwaptan stanowi tylko niewielką część radioaktywności osocza (3%).

Liniowość/ nielineowość

Po jednorazowym podaniu dawki doustnej wartości C_{max} wykazują wzrost mniej niż proporcjonalny do dawki w zakresie od 30 mg do 240 mg, a następnie poziom plateau przy dawkach od 240 mg do 480 mg, natomiast wartość AUC rośnie liniowo.

Po wielokrotnym podawaniu dawki 300 mg raz na dobę narażenie na tolwaptan było tylko 6,4-krotnie większe w porównaniu do dawki 30 mg. W schematach dawek podzielonych 30 mg/dobę, 60 mg/dobę i 120 mg/dobę u pacjentów z ADPKD, narażenie na tolwaptan (AUC) rośnie liniowo.

Farmakokinetyka w populacjach szczególnych

Wiek

Wiek nie wpływa istotnie na klirens tolwaptanu.

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ łagodnego lub umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę tolwaptanu badano u 87 pacjentów z chorobami wątroby o różnej etiologii. Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian klirensu dla zakresu dawek od 5 mg do 60 mg. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z obrzękiem pochodzenia wątrobowego wartość AUC tolwaptanu u pacjentów z ciężkim (klasa C w skali Childa-Pugha) i łagodnym lub umiarkowanym (klasy A i B w skali Childa-Pugha) zaburzeniem czynności wątroby była 3,1-krotnie i 2,3-krotnie większa niż u zdrowych uczestników.

Zaburzenia czynności nerek

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z ADPKD, stężenie tolwaptanu było zwiększone, w porównaniu do zdrowych osób, gdy czynność nerek uległa pogorszeniu do wartości eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². Zmniejszenie eGFR_(wg wz. CKD-EPI) z 72,2 do 9,79 (ml/min/1,73 m²) związane było z 32% zmniejszeniem klirensu całkowitego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Obserwowano działanie teratogenne u królików otrzymujących 1 000 mg/kg/dobę (2,6-krotność narażenia w przypadku maksymalnej dawki zalecanej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę). Nie obserwowano działań teratogenne u królików po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę (1,2-krotność narażenia w przypadku maksymalnej dawki zalecanej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę).

W badaniach w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym u szczurów obserwowano opóźnione kostnienie i zmniejszenie masy urodzeniowej po podaniu dużych dawek 1 000 mg/kg/dobę.

Dwa badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały wpływ na pokolenie rodzicielskie (zmniejszone przyjmowanie pożywienia i zmniejszony przyrost masy ciała, ślinotok), jednakże

tolwaptan nie miał wpływu na sprawność reprodukcyjną samców ani nie wywarł żadnego wpływu na płody. W obu badaniach zaobserwowano nieprawidłowe cykle rujowe u samic. Dawka niewywołująca obserwowalnych działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do rozrodczości u samic (100 mg/kg/dobę) stanowiła około 4,4-krotność narażenia w przypadku zalecanej dawki maksymalnej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Laktoza jednowodna
Stearynian magnezu
Celuloza mikrokrystaliczna
Indygokarmina, lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jinarc 15 mg tabletki

7 lub 28 tabletek w blistrze z PVC/folii aluminiowej

Jinarc 30 mg tabletki

7 lub 28 tabletek w blistrze z PVC/folii aluminiowej

Jinarc 15 mg tabletki + Jinarc 45 mg tabletki

14 tabletek w 1 blistrze z PVC/folii aluminiowej zawierającym 7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg
28 tabletek w 2 blistrach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg
56 tabletek w 4 blistrach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg

14 tabletek w 1 blistrze z PVC/folii aluminiowej w tekturowym etui, zawierającym 7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg
28 tabletek w 2 blistrach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym etui, zawierających 7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg
56 tabletek w 4 blistrach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym etui, zawierających 7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg

Jinarc 30 mg tabletki + Jinarc 60 mg tabletki

14 tabletek w 1 blisterze z PVC/folii aluminiowej zawierającym 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 60 mg
28 tabletek w 2 blisterach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 60 mg
56 tabletek w 4 blisterach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 60 mg

14 tabletek w 1 blisterze z PVC/folii aluminiowej w tekturowym etui, zawierającym 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 60 mg
28 tabletek w 2 blisterach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym etui, zawierających 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 60 mg
56 tabletek w 4 blisterach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym etui, zawierających 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 60 mg

Jinarc 30 mg tabletki + Jinarc 90 mg tabletki

14 tabletek w 1 blisterze z PVC/folii aluminiowej zawierającym 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg
28 tabletek w 2 blisterach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg
56 tabletek w 4 blisterach z PVC/folii aluminiowej zawierających po 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg

14 tabletek w 1 blisterze z PVC/folii aluminiowej w tekturowym etui, zawierającym 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg
28 tabletek w 2 blisterach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym etui, zawierających po 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg
56 tabletek w 4 blisterach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym etui, zawierających po 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jinarc 15 mg tabletki

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

Jinarc 30 mg tabletki

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

Jinarc 15 mg tabletki + Jinarc 45 mg tabletki

EU/1/15/1000/005-007 (blister)
EU/1/15/1000/014-016 (blister w tekturowym etui)

Jinarc 30 mg tabletki + Jinarc 60 mg tabletki

EU/1/15/1000/008-010 (blister)
EU/1/15/1000/017-019 (blister w tekturowym etui)

Jinarc 30 mg tabletki + Jinarc 90 mg tabletki

EU/1/15/1000/011-013 (blister)
EU/1/15/1000/020-022 (blister w tekturowym etui)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 kwietnia 2020 r

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTEKZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

W każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, włącznie z środkami przekazu i kanałami rozpowszechniania, z właściwymi krajowymi organami i wdrożyć go przed wprowadzeniem produktu Jinarc do obrotu. Podmiot odpowiedzialny zapewni, że wszyscy lekarze i pacjenci/opiekunowie, którzy, jak można oczekiwać, będą przepisywać i/lub stosować produkt Jinarc, będą mieć dostęp do/otrzymają następujące materiały edukacyjne:

- Materiały edukacyjne dla lekarza,

- Pakiet informacyjny dla pacjenta.

Program edukacyjny ma na celu zapewnienie świadomości potencjalnego ryzyka hepatotoksyczności oraz wytycznych dotyczących zarządzania tym ryzykiem, jak również znaczenia zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem Jinarc.

Materiały edukacyjne dla lekarza powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego,
- Materiały szkoleniowe dla fachowego personelu medycznego.

Materiały szkoleniowe dla personelu medycznego powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- Ryzyko hepatotoksyczności związane ze stosowaniem produktu Jinarc,
- Znaczenie zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem Jinarc.

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać:

- Ulotkę informacyjną dla pacjenta,
- Materiały edukacyjne dla pacjenta/opiekuna,
- Kartę ostrzeżeń dla pacjenta.

Materiały edukacyjne dla pacjenta/opiekuna powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

- Ryzyko hepatotoksyczności związane ze stosowaniem produktu Jinarc,
- Znaczenie zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem i podczas leczenia produktem Jinarc.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe komunikaty:

- Przedmiotowe i podmiotowe objawy toksycznego działania na wątrobę i ciężkiego odwodnienia,
- Porady dotyczące postępowania w razie wystąpienia takich objawów.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. <i>Non-interventional post-authorisation safety study</i>, PASS) oceniające ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hepatotoksyczności w związku ze stosowaniem produktu Jinarc. <p>Ponadto badanie to powinno także dostarczyć informacji na temat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniku ciąży u pacjentek leczonych produktem Jinarc, • schematów wykorzystywania produktu leczniczego, zwłaszcza w odniesieniu do stosowania poza zatwierdzonymi wskazaniami oraz stosowania u pacjentów w wieku ponad 50 lat, • działań niepożądanych leku związanych z długookresowym stosowaniem produktu Jinarc. 	
<p>Końcowy raport z badania powinien być przedłożony do:</p>	<p>Pierwszy kwartał 2026 r.</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 15 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 15 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

7 tabletek

28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Jinarc 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 15 mg tabletki

tolwaptan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 30 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

7 tabletek

28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Jinarc 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

tolwaptan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 15 mg tabletki

Jinarc 45 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki 15 mg zawiera 15 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 45 mg zawiera 45 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Każde opakowanie 14 tabletek zawiera:
7 tabletek po 15 mg i 7 tabletek po 45 mg

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera:
14 tabletek po 15 mg i 14 tabletek po 45 mg

Każde opakowanie 56 tabletek zawiera:
28 tabletek po 15 mg i 28 tabletek po 45 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 15 mg tabletki

Jinarc 45 mg tabletki

tolwaptan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

*
C

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE (blistry w tekturowym etui)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 15 mg tabletki

Jinarc 45 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki 15 mg zawiera 15 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 45 mg zawiera 45 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Każde opakowanie 14 tabletek zawiera:

7 tabletek po 15 mg i 7 tabletek po 45 mg w tekturowym etui

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera:

14 tabletek po 15 mg i 14 tabletek po 45 mg w tekturowym etui

Każde opakowanie 56 tabletek zawiera:

28 tabletek po 15 mg i 28 tabletek po 45 mg w tekturowym etui

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWY PORTFELIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 15 mg tabletki

Jinarc 45 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki 15 mg zawiera 15 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 45 mg zawiera 45 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Każde opakowanie 14 tabletek zawiera:

7 tabletek po 15 mg i 7 tabletek po 45 mg

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera:

14 tabletek po 15 mg i 14 tabletek po 45 mg

Każde opakowanie 56 tabletek zawiera:

28 tabletek po 15 mg i 28 tabletek po 45 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

*
C

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 60 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 60 mg zawiera 60 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Każde opakowanie 14 tabletek zawiera:

7 tabletek po 30 mg i 7 tabletek po 60 mg

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera:

14 tabletek po 30 mg i 14 tabletek po 60 mg

Każde opakowanie 56 tabletek zawiera:

28 tabletek po 30 mg i 28 tabletek po 60 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 60 mg tabletki

tolwaptan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

*
C

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE (blistry w tekturowym etui)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 60 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 60 mg zawiera 60 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Każde opakowanie 14 tabletek zawiera:

7 tabletek po 30 mg i 7 tabletek po 60 mg w tekturowym etui

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera:

14 tabletek po 30 mg i 14 tabletek po 60 mg w tekturowym etui

Każde opakowanie 56 tabletek zawiera:

28 tabletek po 30 mg i 28 tabletek po 60 mg w tekturowym etui

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWY PORTFELIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 60 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu.

Każda tabletką 60 mg zawiera 60 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Każde opakowanie 14 tabletek zawiera:

7 tabletek po 30 mg i 7 tabletek po 60 mg

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera:

14 tabletek po 30 mg i 14 tabletek po 60 mg

Każde opakowanie 56 tabletek zawiera:

28 tabletek po 30 mg i 28 tabletek po 60 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

*
C

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 90 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 90 mg zawiera 90 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Każde opakowanie 14 tabletek zawiera:

7 tabletek po 30 mg i 7 tabletek po 90 mg

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera:

14 tabletek po 30 mg i 14 tabletek po 90 mg

Każde opakowanie 56 tabletek zawiera:

28 tabletek po 30 mg i 28 tabletek po 90 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 90 mg tabletki

tolwaptan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

*
C

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE (blistry w tekturowym etui)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 90 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 90 mg zawiera 90 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Każde opakowanie 14 tabletek zawiera:

7 tabletek po 30 mg i 7 tabletek po 90 mg w tekturowym etui

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera:

14 tabletek po 30 mg i 14 tabletek po 90 mg w tekturowym etui

Każde opakowanie 56 tabletek zawiera:

28 tabletek po 30 mg i 28 tabletek po 90 mg w tekturowym etui

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWY PORTFELIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 90 mg tabletki

tolwaptan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 90 mg zawiera 90 mg tolwaptanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka

Każde opakowanie 14 tabletek zawiera:

7 tabletek po 30 mg i 7 tabletek po 90 mg

Każde opakowanie 28 tabletek zawiera:

14 tabletek po 30 mg i 14 tabletek po 90 mg

Każde opakowanie 56 tabletek zawiera:

28 tabletek po 30 mg i 28 tabletek po 90 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie rozgryzać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

*
C

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Jinarc 15 mg tabletki

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 45 mg tabletki

Jinarc 60 mg tabletki

Jinarc 90 mg tabletki

Tolwaptan

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jinarc i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jinarc
3. Jak przyjmować lek Jinarc
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jinarc
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Jinarc i w jakim celu się go stosuje

Lek Jinarc zawiera substancję czynną o nazwie tolwaptan, który hamuje działanie wazopresyny, hormonu uczestniczącego w powstawaniu torbieli w nerkach pacjentów z autosomalnie dominującą postacią zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD). Lek Jinarc, blokując działanie wazopresyny, spowalnia tworzenie się torbieli w nerkach pacjentów z ADPKD, łagodzi objawy choroby i zwiększa wydalanie moczu.

Jinarc jest lekiem stosowanym w leczeniu choroby zwanej „autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek” (ADPKD). Choroba ta powoduje wzrost wypełnionych płynem torbieli w nerkach, które uciskają otaczające tkanki i ograniczają czynność nerek, co może doprowadzić do ich niewydolności. Lek Jinarc stosowany jest w leczeniu ADPKD u dorosłych pacjentów ze stadium 1. do 4. przewlekłej choroby nerek i oznakami szybko postępującej choroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jinarc

Kiedy nie przyjmować leku Jinarc

- jeśli pacjent ma uczulenie na tolwaptan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), lub ma uczulenie na benzoazepinę lub pochodne benzoazepiny (np. benazepryl, koniwaptan, mesylan fenoldopamu lub mirtazapinę);
- jeśli pacjent został poinformowany, że ma zwiększony poziom enzymów wątrobowych we krwi, który nie pozwala na leczenie tolwaptanem;

- jeśli nerki pacjenta nie pracują (brak produkcji moczu);
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan, którym towarzyszy bardzo mała objętość krwi (np. ciężkie odwodnienie lub krwawienie);
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan zwiększający stężenie sodu we krwi;
- jeśli pacjent nie odczuwa pragnienia;
- jeśli pacjentka jest w ciąży;
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jinarc należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent ma chorobę wątroby;
- jeśli pacjent nie jest w stanie pić wystarczających ilości wody (patrz punkt „Picie dostatecznej ilości wody” poniżej) lub musi ograniczyć podaż płynów;
- jeśli pacjent ma trudności z oddawaniem moczu (np. ma powiększony gruczoł krokowy);
- jeśli pacjent ma zbyt dużą lub zbyt małą zawartość sodu we krwi;
- jeśli pacjent miał kiedyś uczulenie na benzoazepinę, tolwaptan lub na inne pochodne benzoazepiny (np. benazepryl, koniwaptan, mesylan fenoldopamu lub mirtazapinę) lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma cukrzycę;
- jeśli pacjenta poinformowano, że ma dużą ilość związku zwanego kwasem moczowym we krwi (który może spowodować atak dny moczanowej);
- jeśli u pacjenta występuje zaawansowana choroba nerek.

Ten lek może spowodować zaburzenia czynności wątroby. W związku z tym należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na chorobę wątroby, takie jak:

- mdłości,
- wymioty,
- gorączka,
- zmęczenie,
- utrata apetytu,
- ból brzucha,
- ciemny kolor moczu,
- żółtaczka (zażółcenie skóry lub oczu),
- swędzenie skóry,
- objawy grypopodobne (ból mięśni i stawów w połączeniu z gorączką).

Podczas leczenia tym lekiem lekarz zleci pacjentowi wykonywanie comiesięcznych badań krwi w celu kontroli ewentualnych zmian czynności wątroby.

Picie dostatecznej ilości wody

Ten lek powoduje utratę wody, ponieważ zwiększa objętość wydalanego moczu. Taka utrata wody może wywoływać niepożądane objawy, takie jak suchość w jamie ustnej i pragnienie, a nawet cięższe działania niepożądane, takie jak problemy z nerkami (patrz punkt 4). W związku z tym ważne, aby pacjent miał dostęp do wody i mógł wypijać dostateczne ilości płynów, gdy odczuwa pragnienie. Przed zaśnięciem pacjent musi wypić 1 lub 2 szklanki wody, nawet jeśli nie odczuwa pragnienia, musi też pić wodę po każdym oddaniu moczu w ciągu nocy. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli u pacjenta ograniczona jest prawidłowa podaż płynów lub zwiększone ryzyko utraty wody, np. w razie wymiotów lub biegunki. Ponadto z uwagi na zwiększone wydalenie moczu ważne, aby pacjent miał zawsze dostęp do toalety.

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom ani młodzieży (w wieku poniżej 18 lat), ponieważ nie badano jego stosowania w tych grupach wiekowych.

Jinarc a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach dostępnych bez recepty.

Następujące leki mogą nasilać działanie leku Jinarc:

- amprenawir, atazanawir, darunawir/rytonawir i fosamprenawir (stosowane w leczeniu HIV/AIDS),
- aprepitant (stosowany w celu uniknięcia nudności i wymiotów podczas chemioterapii),
- kryzotynib i imatynib (stosowane w leczeniu raka),
- ketokonazol, flukonazol lub itraconazol (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna,
- werapamil (stosowany w leczeniu chorób serca i w przypadku wysokiego ciśnienia krwi),
- diltiazem (stosowany w leczeniu nadciśnienia i bólu w klatce piersiowej).

Następujące leki mogą zmniejszać działanie leku Jinarc:

- fenytoina lub karbamazepina (stosowane w leczeniu padaczki),
- ryfampicyna, ryfabutyna i ryfapentyna (stosowane w leczeniu gruźlicy),
- ziele dziurawca (tradycyjny środek ziołowy stosowany w celu poprawy nieznacznie pogorszonego nastroju lub łagodnego lęku.

Lek Jinarc może nasilać działanie następujących leków:

- digoksyna (stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca i niewydolności serca),
- dabigatran (lek stosowany w celu rozrzedzenia krwi),
- metotreksat (lek stosowany w leczeniu nowotworów i zapalenia stawów),
- cyprofloksacyna (antybiotyk),
- sulfasalazyna (lek stosowany w leczeniu choroby zapalnej jelit lub reumatoidalnego zapalenia stawów),
- metformina (lek stosowany w leczeniu cukrzycy). Jinarc może nasilić działanie tych leków.

Lek Jinarc może zmniejszać działanie następujących leków:

- analogi wazopresyny, takie jak desmopresyna (stosowana w celu zwiększenia ilości czynników krzepnięcia krwi lub w celu kontrolowania produkcji moczu lub moczenia nocnego).

Te leki mogą wpływać na leczenie lekiem Jinarc lub lek Jinarc może wpływać na działanie tych leków:

- leki moczopędne (stosowane w celu zwiększania produkcji moczu). Leki takie, przyjmowane razem z lekiem Jinarc, mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych spowodowanych utratą wody lub mogą powodować problemy z nerkami.
- leki moczopędne i inne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi. Leki takie, przyjmowane razem z lekiem Jinarc, mogą zwiększyć ryzyko niskiego ciśnienia krwi w razie wstawania z pozycji siedzącej lub leżącej.
- leki zwieszające stężenie sodu we krwi lub zawierające duże ilości soli (np. tabletki rozpuszczalne w wodzie czy leki na niestrawność). Leki takie mogą nasilić działanie leku Jinarc. Istnieje ryzyko, że może to doprowadzić do zbyt dużego stężenia sodu we krwi pacjenta.

Stosowanie łącznie takich leków i leku Jinarc przez pacjenta może być jednak nadal właściwe. Lekarz zdecyduje o najlepszym schemacie leczenia pacjenta.

Stosowanie leku Jinarc z jedzeniem i pićm

Nie wolno pić soku grejpfrutowego podczas leczenia tym lekiem.

Ciąża i karmienie piersią

Nie wolno przyjmować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metodę antykoncepcji o dużej niezawodności podczas stosowania tego leku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Niektórzy pacjenci mogą odczuwać zawroty głowy, osłabienie lub zmęczenie podczas leczenia lekiem Jinarc. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi ani maszyn.

Lek Jinarc zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Jinarc

Lek Jinarc może być przepisywany tylko przez lekarzy specjalizujących się w leczeniu ADPKD. Ten lek należy zawsze przyjmować według zaleceń lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka

Dobowa porcja leku Jinarc jest rozdzielona na dwie dawki, jedną większą i jedną mniejszą. Większą dawkę należy przyjąć rano po przebudzeniu i co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Mniejszą dawkę przyjmuje się 8 godzin później.

Możliwe zestawy dawek to:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Zwykle leczenie rozpoczyna się od dawki 45 mg przyjmowanej rano i 15 mg 8 godzin później. Lekarz może stopniowo zwiększać dawkę do maksymalnej kombinacji 90 mg po przebudzeniu i 30 mg 8 godzin później. Lekarz będzie regularnie sprawdzać, jak pacjent toleruje przepisane zestawy dawek, aby określić najlepsze dawkowanie dla danego pacjenta. Należy zawsze przyjmować największy tolerowany zestaw dawek przepisany przez lekarza.

Jeżeli pacjent przyjmuje inne leki, które mogłyby nasilić działanie leku Jinarc, może otrzymać mniejsze dawki. W takim przypadku lekarz może przepisać tabletki leku Jinarc zawierające 30 mg lub 15 mg tolwaptanu do stosowania raz na dobę, rano.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości bez żucia, popijając szklanką wody.

Dawkę poranną należy przyjąć co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Druga dawka może być przyjmowana razem z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jinarc

W wypadku zastosowania większej liczby tabletek niż przepisał lekarz, **należy wypić dużo wody i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**. Należy pamiętać o zabraniu ze sobą opakowania leku, aby uniknąć wątpliwości dotyczących przyjętego leku. Jeśli pacjent przyjmie większą dawkę pod koniec dnia, będzie musiał w nocy częściej chodzić do toalety.

Pominięcie przyjęcia leku Jinarc

Jeśli pacjent zapomniał przyjąć lek, należy go przyjąć jak najszybciej, gdy sobie to przypomni, tego samego dnia. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć lek poprzedniego dnia, w następnym dniu należy przyjąć

zwykłą dawkę leku. **NIE** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych indywidualnych dawek.

Przerwanie przyjmowania leku Jinarc

Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie tego leku, torbiele w nerkach mogą zacząć rosnać tak szybko, jak przed podjęciem leczenia lekiem Jinarc. Z tego względu można przerwać stosowanie tego leku tylko, jeśli pacjent zauważy działania niepożądane wymagające pilnej pomocy lekarskiej (patrz punkt 4) lub tak zdecyduje lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poważne działania niepożądane:

Jeśli pacjent zauważy którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, może być konieczna natychmiastowa pomoc medyczna. Należy przerwać przyjmowanie leku Jinarc i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala, jeśli:

- pacjent ma trudności z oddawaniem moczu;
- u pacjenta wystąpi obrzęk twarzy, warg lub języka, swędzenie, uogólniona wysypka, ciężki świszczący oddech lub duszności (objawy reakcji alergicznej).

Lek Jinarc może spowodować zaburzenia czynności wątroby.

Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak mdłości, wymioty, gorączka, zmęczenie, utrata apetytu, ból brzucha, ciemny kolor moczu, żółtaczka (zażółcenie skóry lub oczu), swędzenie skóry lub ból mięśni lub stawów w połączeniu z gorączką.

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- pragnienie (wymagające picia dużych ilości wody),
- ból głowy,
- zawroty głowy,
- biegunka,
- suchość w ustach,
- zwiększona potrzeba oddawania moczu, oddawania moczu w nocy lub częstszego oddawania moczu,
- męczliwość.

Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- odwodnienie,
- duże stężenia sodu, kwasu moczowego i cukru we krwi,
- zmniejszenie łaknienia,
- zmiany smaku,
- dna moczanowa,
- zaburzenia snu,
- omdlenia,
- mocne bicie serca,
- duszność,
- ból brzucha,
- uczucie pełnego lub rozdętego brzucha lub dyskomfortu w brzuchu,
- zaparcie,
- zgaga,

- nieprawidłowa czynność wątroby,
- suchość skóry,
- wysypka,
- świąd,
- pokrzywka,
- ból stawów,
- skurcze mięśni,
- ból mięśni,
- ogólne osłabienie,
- podwyższone stężenia enzymów wątrobowych we krwi,
- zmniejszenie masy ciała
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji powodującej zażółcenie skóry lub oczu) we krwi.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- reakcje alergiczne (patrz wyżej),
- uogólniona wysypka
- ostra niewydolność wątroby.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Jinarc

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, kartonowym etui i blistrze po „Termin ważności (EXP)” i „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Jinarc

- Substancją czynną leku jest tolwaptan.
Każda tabletki Jinarc 15 mg zawiera 15 mg tolwaptanu.
Każda tabletki Jinarc 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu.
Każda tabletki Jinarc 45 mg zawiera 45 mg tolwaptanu.
Każda tabletki Jinarc 60 mg zawiera 60 mg tolwaptanu.
Każda tabletki Jinarc 90 mg zawiera 90 mg tolwaptanu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna (patrz punkt 2), skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, stearynian magnezu, indygotkarmina, lak.

Jak wygląda lek Jinarc i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Jinarc o różnej mocy różnią się kształtem i wytłoczonym napisem:

Tabletka 15 mg: niebieska, trójkątna, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „15” po jednej stronie.

Tabletka 30 mg: niebieska, okrągła, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „30” po jednej stronie.

Tabletka 45 mg: niebieska, kwadratowa, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „45” po jednej stronie.

Tabletka 60 mg: niebieska, o kształcie zbliżonym do prostokąta, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „60” po jednej stronie.

Tabletka 90 mg: niebieska, pięciokątna, z wytłoczonym napisem „OTSUKA” i „90” po jednej stronie.

Lek ten dostarczany jest w następujących wielkościach opakowań:

Jinarc 15 mg tabletki: opakowania zawierające 7 tabletek lub 28 tabletek.

Jinarc 30 mg tabletki: opakowania zawierające 7 tabletek lub 28 tabletek.

Jinarc 45 mg tabletki + Jinarc 15 mg tabletki: opakowania (blistry z tekturowym etui lub bez) zawierające

14 tabletek (7 tabletek o większej mocy + 7 tabletek o mniejszej mocy),

28 tabletek (14 tabletek o większej mocy + 14 tabletek o mniejszej mocy) lub

56 tabletek (28 tabletek o większej mocy + 28 tabletek o mniejszej mocy).

Jinarc 60 mg tabletki + Jinarc 30 mg tabletki: opakowania (blistry z tekturowym etui lub bez) zawierające

14 tabletek (7 tabletek o większej mocy + 7 tabletek o mniejszej mocy),

28 tabletek (14 tabletek o większej mocy + 14 tabletek o mniejszej mocy) lub

56 tabletek (28 tabletek o większej mocy + 28 tabletek o mniejszej mocy).

Jinarc 90 mg tabletki + Jinarc 30 mg tabletki: opakowania (blistry z tekturowym etui lub bez) zawierające

14 tabletek (7 tabletek o większej mocy + 7 tabletek o mniejszej mocy),

28 tabletek (14 tabletek o większej mocy + 14 tabletek o mniejszej mocy) lub

56 tabletek (28 tabletek o większej mocy + 28 tabletek o mniejszej mocy).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Holandia

Wytwórca

Almac Pharma Service (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate, Dundalk, Co. Louth - A91 P9KD

Irlandia

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

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.
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.