I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 15 mg tabletes
Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 45 mg tabletes
Jinarc 60 mg tabletes
Jinarc 90 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Jinarc 15 mg tabletes
Katra tablete satur 15 mg tolvaptāna *(tolvaptan)*.
Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību
Katra 15 mg tablete satur aptuveni 35 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Jinarc 30 mg tabletes
Katra tablete satur 30 mg tolvaptāna *(tolvaptan)*.
Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību
Katra 30 mg tablete satur aptuveni 70 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Jinarc 45 mg tabletes
Katra tablete satur 45 mg tolvaptāna *(tolvaptan)*.
Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību
Katra 45 mg tablete satur aptuveni 12 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Jinarc 60 mg tabletes
Katra tablete satur 60 mg tolvaptāna *(tolvaptan)*.
Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību
Katra 60 mg tablete satur aptuveni 16 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Jinarc 90 mg tabletes
Katra tablete satur 90 mg tolvaptāna *(tolvaptan)*.
Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību
Katra 90 mg tablete satur aptuveni 24 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Jinarc 15 mg tabletes
Zila, trīsstūraina (lielākā ass: 6,58 mm, mazākā ass: 6,20 mm), viegli izliekta tablete ar vienā pusē iespiestu „OTSUKA” un „15”.

Jinarc 30 mg tabletes
Zila, apaļa (diametrs: 8 mm), viegli izliekta tablete ar vienā pusē iespiestu „OTSUKA” un „30”.

Jinarc 45 mg tabletes
Zila, četrstūraina (6,8 mm sānā, lielākā ass: 8,2 mm), viegli izliekta tablete ar vienā pusē iegravētu „OTSUKA” un „45”.

Jinarc 60 mg tabletes
Zila, modificēta taisnstūra (lielākā ass: 9,9 mm, mazākā ass: 5,6 mm), viegli izliekta, ar vienā pusē iespiestu „OTSUKA” un „60”.

Jinarc 90 mg tabletes
Zila, piecstūraina (lielākā ass: 9,7 mm, mazākā ass: 9,5 mm), viegli izliekta tablete ar vienā pusē iespiestu „OTSUKA” un „90”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Jinarc ir paredzēts cistu un nieru mazspējas attīstības palēninināšanai autosomāli dominantas nieru policistozes (ADNP) gadījumā pieaugušajiem ar hronisku nieru slimību (HNS) 1. līdz 4. stadijā ārstēšanas sākumā, ja ir pierādījumi par strauju slimības progresēšanu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar tolvaptānu jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem ar pieredzi ADNP ārstēšanā un pilnīgu izpratni par tolvaptāna terapijas risku, ieskaitot attiecībā uz aknu toksicitāti un novērošanas prasībām (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Devas

Jinarc jālieto divas reizes dienā dalītu devu režīmā pa 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg vai 90 mg + 30 mg. Rīta deva jālieto vismaz 30 minūtes pirms rīta ēdienreizes. Otru devas daļu var lietot kopā ar uzturu vai bez tā. Saskaņā ar dalītu devu režīmu kopējā dienas deva ir 60 mg , 90 mg vai 120 mg.

Devas titrēšana
Sākotnējā deva ir 60 mg tolvaptāna dienā dalītu devu režīmā pa 45 mg + 15 mg (45 mg lietojot pēc pamošanās un pirms rīta ēdienreizes un 15 mg lietojot pēc 8 stundām). Sākotnējā deva jātitrē, līdz tā sasniedz 90 mg tolvaptāna dienā dalītu devu režīmā (60 mg + 30 mg), un, ja panesamība ir laba, titrēšana jāturpina līdz mērķa devai 120 mg tolvaptāna dienā dalītu devu režīmā (90 mg + 30 mg), ievērojot vismaz nedēļas intervālu starp titrēšanas reizēm. Devas titrēšana jāveic piesardzīgi, lai novērstu vāju lielas devas panesamību pārāk straujas titrēšanas rezultātā. Pamatojoties uz panesamību, devas var samazināt. Pacientiem jālieto lielākā tolvaptāna deva, kas ir labi panesama.

Devas titrēšanas mērķis ir bloķēt vazopresīna aktivitāti nieru V2 receptorā iespējami pilnīgāk un ilgstošāk, vienlaikus uzturot pieņemamu šķidruma līdzsvaru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteicams noteikt urīna osmolaritāti, lai uzraudzītu pietiekamu vazopresīna inhibīciju. Jāapsver periodiska plazmas osmolaritātes vai nātrija koncentrācijas serumā (plazmas osmolaritātes aprēķināšanai) un/vai ķermeņa masas monitorēšana, lai kontrolētu dehidratācijas risku, kas ir sekundārs tolvaptāna ūdeni izvadošajiem efektiem gadījumā, ja pacients nav uzņēmis pietiekamu daudzumu ūdens.

Jinarc drošums un efektivitāte HNS 5. stadijai nav izpētīti, tāpēc tolvaptāna lietošana jāpārtrauc, ja nieru mazspēja progresē līdz HNS 5. stadijai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Terapija jāpārtrauc, ja nav iespējams dzert vai ir ierobežota piekļuve ūdenim (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tolvaptānu nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka izdzert pietiekamu ūdens vai citu šķidrumu daudzumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana pacientiem, kuri lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus
Pacientiem, kuri lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus (skatīt 4.5. apakšpunktu), tolvaptāna deva jāsamazina šādi:

Tolvaptāna dalītā dienas deva	Samazināta deva (reizi dienā)
90 mg + 30 mg	30 mg (samazināt līdz 15 mg, ja 30 mg deva nav labi panesama)
60 mg + 30 mg	30 mg (samazināt līdz 15 mg, ja 30 mg deva nav labi panesama)
45 mg + 15 mg	15 mg

Devas pielāgošana pacientiem, kuri lieto mērenus CYP3A inhibitorus
Pacientiem, kuri lieto mērenus CYP3A inhibitorus, tolvaptāna deva jāsamazina šādi:

Tolvaptāna dalītā dienas deva	Samazināta dalītā deva
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Ja pacienti nepanes samazināto tolvaptāna devu, jāapsver turpmāka samazināšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Lielāks vecums neietekmē tolvaptāna koncentrāciju plazmā. Ir pieejami ierobežoti dati par tolvaptāna drošumu un efektivitāti, lietojot ADNP pacientiem, kas vecāki par 50 gadiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Tolvaptāns ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Klīniskie pētījumi pacientiem ar rādītājiem, kas liecina par glomerulārās filtrācijas ātrumu < 10 ml/min, vai pacientiem, kam tiek veikta dialīze, nav veikti. Pacientiem ar izteikti samazinātu nieru funkciju (t. i. aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu [aGFĀ] < 20) var būt paaugstināts aknu bojājuma risks; šie pacienti rūpīgi jānovēro attiecībā uz aknu toksicitāti. Dati par pacientiem ar HNS agrīnā 4. stadijā ir vairāk ierobežoti nekā par 1., 2. vai 3. stadiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar HNS vēlīnā 4. stadijā (aGFĀ < 25 ml/min/1,73 m^2). Nav pieejami dati par pacientiem ar HNS 5. stadijā. Ārstēšana ar tolvaptānu jāpārtrauc, ja nieru mazspēja progresē līdz HNS 5. stadijā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar smagi izteiktiem aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovērtē iespējamie Jinarc ārstēšanas ieguvumi un riski. Jānodrošina rūpīga pacientu aprūpe un regulāri jānovēro aknu enzīmu līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Jinarc ir kontrindicēts pacientiem ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni un/vai aknu bojājuma pazīmēm vai simptomiem pirms ārstēšanas uzsākšanas, kas atbilst prasībām par pastāvīgu tolvaptāna terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Pediatriskā populācija
Tolvaptāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tolvaptāns nav ieteicams lietošanai pediatrijas pacientu vecuma grupā.

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.
Tabletes ir jānorij nesakošļājot, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai pret benzazepīnu vai benzazepīna atvasinājumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis un/vai aknu bojājuma pazīmes vai simptomi pirms ārstēšanas uzsākšanas, kas atbilst prasībām par pastāvīgu tolvaptāna terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Anūrija.
- Samazināts organisma šķidruma tilpums.
- Hipernatriēmija.
- Pacienti, kuri nejūt slāpes.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Idiosinkrātiska aknu toksicitāte

Tolvaptāna lietošana ir saistīta ar idiosinkrātisku alanīnaminotransferāzes un aspartātaminotransferāzes (ALAT un ASAT) līmeņa paaugstināšanos asinīs un retākos gadījumos arī vienlaicīgu kopējā bilirubīna (KB) līmeņa paaugstināšanos.

Pēcreģistrācijas periodā lietojot tolvaptānu ADNP ārstēšanai, ir ziņots par akūtu aknu mazspēju, kuras ārstēšanai bija nepieciešama aknu transplantācija.

Dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar ADNP hepatocelulārais bojājums (ALAT paaugstināšanās > 3 × NAR) radās 3 līdz 14 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas un bija atgriezenisks, jo ALAT līmenis samazinājās < 3 × NAR 1 līdz 4 mēnešu laikā. Lai gan šī enzīmu līmeņu paaugstināšanās bija atgriezeniska pēc tūlītējas tolvaptāna lietošanas pārtraukšanas, pastāv nozīmīga aknu bojājuma risks. Līdzīgas pārmaiņas pēc citu zāļu lietošanas liecina par iespējamu neatgriezenisku un dzīvību apdraudošu aknu bojājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nozīmējot šīs zāles, ārstiem pilnībā jāievēro tālāk norādītie drošuma pasākumi.

Lai mazinātu nozīmīga un/vai neatgriezeniska aknu bojājuma risku, nepieciešams pārbaudīt aknu transamināžu un bilirubīna līmeni asinīs pirms Jinarc uzsākšanas un jāatkārto analīzes ik mēnesi 18 mēnešu laikā un vēlāk ik pēc 3 mēnešiem. Ieteicams vienlaicīgi novērot simptomus, kas var liecināt par aknu bojājumu (piemēram, nespēks, anoreksija, slikta dūša, sāpes vēderā augšējā labajā pusē, vemšana, drudzis, izsitumi, nieze, tumšs urīns vai dzelte).

Ja pacientam pirms ārstēšanas uzsākšanas novēro patoloģiski izmainīti ALAT, ASAT vai KB līmeni, kas atbilst pastāvīgas pārtraukšanas kritērijiem (skatīt tālāk), tolvaptāna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja sākotnējais enzīmu līmenis ir zemāks par pastāvīgai pārtraukšanai atbilstošo robežu, ārstēšanu var uzsākt vienīgi tad, ja iespējamie ārstēšanas ieguvumi pārsniedz riskus, un analīzes aknu funkciju pārbaudei jāturpina biežāk. Ieteicama hepatologa konsultācija.

Pirmo 18 ārstēšanas mēnešu laikā Jinarc var lietot tikai tie pacienti, kuriem saskaņā ar ārsta vērtējumu, aknu funkcija ir piemērota ilgstošai terapijai.

Novērojot aknu bojājuma simptomu un pazīmju rašanos vai klīniski būtisku, neparastu ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanos ārstēšanas laikā, Jinarc lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, cik ātri vien iespējams, jāatkārto analīzes, nosakot arī ALAT, ASAT, KB un sārmainās fosfatāzes (SF) līmeni

(ideāli 48 stundu līdz 72 stundu laikā). Testēšana jāturpina biežāk nekā parasti, līdz simptomi/pazīmes/laboratorijas analīžu novirzes stabilizējas vai atrisinās un var atsākt Jinarc lietošanu.
Saskaņā ar pašreizējo klīnisko praksi Jinarc terapija jāpārtrauc, konstatējot ilgstošu vai pieaugošu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, un nepieciešama pastāvīga pārtraukšana, ja saglabājas ievērojama enzīmu līmeņa paaugstināšanās un/vai aknu bojājuma klīniskie simptomi.

Ieteicamās vadlīnijas pastāvīgai lietošanas pārtraukšanai:
- ALAT vai ASAT > 8 reizes NAR
- ALAT vai ASAT > 5 reizes NAR vairāk nekā 2 nedēļas
- ALAT vai ASAT > 3 reizes NAR un (KB > 2 reizes NAR vai starptautiskais standartizētais koeficients [*International Normalized Ratio* - INR] > 1,5)
- ALAT vai ASAT > 3 reizes NAR ar persistējošiem aknu bojājuma simptomiem, kas norādīti iepriekš.

Ja ALAT un ASAT līmenis nepārsniedz NAR mazāk nekā 3 reizes, Jinarc terapiju piesardzīgi var atsākt, lietojot tādu pašu vai mazāku devu, bieži atkārtojot analīzes, jo dažiem pacientiem ilgstošas terapijas laikā raksturīga transamināžu līmeņa stabilizēšanās.

Ūdens pieejamība

Tolvaptāns var izraisīt nevēlamas blakusparādības saistībā ar ūdens zudumu, piemēram, slāpes, poliūriju, niktūriju un polakiūriju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem jābūt pieejamam ūdenim (vai citiem šķidrumiem) un jāspēj iedzert pietiekamu šķidruma daudzumu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka dzert ūdeni vai citus šķidrumus, tiklīdz rodas slāpes, lai novērstu pārmērīgas slāpes vai dehidratāciju.

Turklāt pacientiem jāizdzer 1 līdz 2 glāzes šķidruma pirms gulētiešanas neatkarīgi no slāpju sajūtas un pēc katras niktūrijas epizodes jāpapildina zaudētais šķidrums.

Dehidratācija

Lietojot tolvaptānu, pacientiem jākontrolē šķidruma tilpuma stāvoklis, jo ārstēšana ar tolvaptānu var izraisīt smagu dehidratāciju, kas ir nieru disfunkcijas riska faktors. Ieteicams rūpīgi kontrolēt ķermeņa masu. Progresējoša ķermeņa masas samazināšanās var būt progresējošas dehidratācijas pazīme. Ja vērojama dehidratācija, veiciet attiecīgus pasākumus, kas var ietvert nepieciešamību pārtraukt tolvaptāna lietošanu vai samazināt devu un palielināt šķidruma uzņemšanu. Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar slimībām, kas traucē adekvātu šķidruma uzņemšanu, vai paaugstināta ūdens zuduma riska, piemēram, vemšanas vai caurejas gadījumā.

Urīnceļu obstrukcija

Jānodrošina urīna izvadīšana. Pacientiem ar daļēju urīnceļu obstrukciju, piemēram, prostatas hipertrofiju vai urinācijas traucējumiem, ir paaugstināts akūtas urīna aiztures risks.

Šķidruma un elektrolītu līdzsvars

Šķidruma un elektrolītu līdzsvars jākontrolē visiem pacientiem. Tolvaptāna lietošana izraisa ievērojamu ūdens izdalīšanos un var izraisīt dehidratāciju un nātrija līmeņa paaugstināšanos serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu), tādēļ ir kontrindicēta pacientiem ar hipernatriēmiju (skatīt 4.3. apakšpunktu). Šī iemesla dēļ pirms tolvaptāna lietošanas un tās laikā jāpārbauda kreatinīna un elektrolītu līmenis serumā un jāuzrauga elektrolītu līdzsvara traucējumu simptomi (piemēram, reibonis, ģībonis, sirdsklauves, apjukums, vājums, nestabila gaita, hiperrefleksija, krampji, koma), lai novērstu dehidratāciju.

Ilgstošas ārstēšanas gadījumā elektrolītu līmenis jākontrolē vismaz reizi trīs mēnešos.

Nātrija līmeņa novirzes serumā

Nātrija līmeņa novirzes pirms ārstēšanas (hiponatriēmija vai hipernatriēmija) jākoriģē pirms tolvaptāna terapijas uzsākšanas.

Anafilakse

Pēcreģistrācijas pieredzē ļoti reti ir ziņots par anafilaksi (ieskaitot anafilaktisko šoku un ģeneralizētus izsitumus) pēc tolvaptāna lietošanas. Šīs reakcijas novērotas pēc pirmās tolvaptāna lietošanas reizes. Ārstēšanas laikā jānodrošina rūpīga pacientu uzraudzība. Pacientiem ar zināmām paaugstinātas jutības reakcijām pret benzazepīniem vai benzazepīna atvasinājumiem (piem., benazeprilu, konivaptānu, fenoldopama mesilātu vai mirtazapīnu) ir iespējama paaugstinātas jutības reakcija pret tolvaptānu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita veida būtiska alerģiska reakcija, tolvaptāna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Tā kā paaugstināta jutība ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu), nekad nedrīkst atsākt ārstēšanu pēc anafilaktiskas reakcijas vai cita veida būtiskām alerģiskām reakcijām.

Cukura diabēts

Diabēta pacientiem, kuriem ir paaugstināta glikozes koncentrācija (piemēram, lielāka par 300 mg/dl), var novērot pseidohiponatriēmiju. Pirms ārstēšanas ar tolvaptānu un ārstēšanas laikā jāizslēdz šāda iespēja.

Tolvaptāns var izraisīt hiperglikēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ jāievēro piesardzība, ārstējot diabēta pacientus ar tolvaptānu. Īpaši tas attiecas uz pacientiem ar neadekvāti kontrolētu 2. tipa diabētu.

Urīnskābes līmeņa paaugstināšanās

Samazināts urīnskābes klīrenss nierēs ir labi zināms tolvaptāna efekts. Dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar ADNP potenciāli klīniski nozīmīgu urīnskābes līmeņa paaugstināšanos (lielāku par 10 mg/dl) biežāk ziņoja pēc tolvaptāna lietošanas (6,2 %) salīdzinājumā ar placebo lietošanu (1,7 %). Podagra kā nevēlamā blakusparādība tika biežāk ziņota tolvaptāna lietotājiem (28/961, 2,9 %) salīdzinājumā ar placebo lietotājiem (7/483, 1,4 %). Turklāt dubultaklā, placebo kontrolētā pētījuma laikā biežāk ziņots par allopurinola un citu podagras ārstēšanai izmantotu līdzekļu lietošanu. Ietekme uz urīnskābes līmeni serumā ir skaidrojama ar atgriezeniskām nieru hemodinamikas pārmaiņām, kas saistītas ar tolvaptāna ietekmi uz urīna osmolaritāti un var būt klīniski nozīmīgas. Tomēr paaugstināts urīnskābes līmenis un/vai podagra nebija nopietnas blakusparādības un neizraisīja terapijas pārtraukšanu dubultaklā, placebo kontrolētā pētījuma laikā. Urīnskābes koncentrācija jāpārbauda pirms Jinarc terapijas uzsākšanas un arī ārstēšanas laikā, pamatojoties uz simptomiem.

Tolvaptāna ietekme uz glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ)

ADNP pētījumos novērota atgriezeniska GFĀ samazināšanās pēc tolvaptāna lietošanas uzsākšanas.

Hroniska nieru slimība

Pieejami ierobežoti drošuma un efektivitātes dati par Jinarc lietošanu pacientiem ar HNS vēlīnā 4. stadijā (aGFĀ< 25 ml/min/1,73 m^2). Nav datu par lietošanu pacientiem ar HNS 5. stadijā. Ārstēšana ar tolvaptānu jāpārtrauc, ja nieru mazspēja progresē līdz HNS 5. stadijai.

Laktoze

Jinarc satur laktozi kā palīgvielu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz tolvaptāna farmakokinētiku

CYP3A inhibitori
Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir mēreni CYP3A inhibitori (piemēram, amprenavīrs, aprepitants, atazanavīrs, ciprofloksacīns, krizotinibs, darunavīrs/ritonavīrs, diltiazēms, eritromicīns, flukonazols, fosamprenavīrs, imatinibs, verapamils) vai spēcīgi CYP3A inhibitori (piemēram, itrakonazols, ketokonazols, ritonavīrs, klaritromicīns), pastiprina tolvaptāna iedarbību.

Vienlaicīga tolvaptāna un ketokonazola lietošana palielināja tolvaptāna laukumu zem laika-koncentrācijas līknes (*time-concentration curve* — AUC) par 440 % un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) pieauga par 248 %.

Vienlaicīga tolvaptāna un mērena CYP3A inhibitora flukonazola lietošana attiecīgi palielināja tolvaptāna AUC un C_{max} par 200 % un 80 %.

Lietojot tolvaptānu vienlaicīgi ar greipfrūtu sulu, mērenu līdz spēcīgu CYP3A inhibitoru, tolvaptāna maksimālā koncentrācija (C_{max}) dubultojās.

Lietojot mērenus vai spēcīgus CYP3A inhibitorus, ieteicams samazināt tolvaptāna devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ārstējot pacientus, kuri lieto mērenus vai spēcīgus CYP3A inhibitorus, jāievēro piesardzība, jo īpaši, ja inhibitori tiek lietoti biežāk nekā reizi dienā.

CYP3A induktori
Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir spēcīgi CYP3A induktori (piemēram, rifampicīns), pavājinās tolvaptāna iedarbību un efektivitāti. Tolvaptāna vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu samazina tolvaptāna C_{max} un AUC par aptuveni 85 %. Tāpēc jāizvairās lietot tolvaptānu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A induktoriem (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, rifapentīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu un asinszāli).

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā
Kontrolētos klīniskos pētījumos nav pētīta tolvaptāna vienlaicīga lietošana ar hipertonisko nātrija hlorīda šķīdumu, iekšķīgi lietojamiem nātrija preparātiem un zālēm, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā. Zāles ar augstu nātrija saturu, piemēram, putojošie analgētiskie preparāti un noteikti nātriju saturoši dispepsijas līdzekļi, arī var palielināt nātrija koncentrāciju serumā. Tolvaptāna vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā, var izraisīt augstāku hipernatriēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu), tādēļ tā nav ieteicama.

Diurētiķi
Tolvaptāna lietošana kombinācijā ar diurētiķiem ADNP pacientiem nav plaši pētīta. Kaut arī nešķiet, ka būtu vērojama sinerģiska vai papildinoša iedarbība, lietojot tolvaptānu vienlaicīgi ar cilpas un tiazīdu diurētiķiem, katras klases līdzeklis potenciāli var izraisīt smagu dehidratāciju, kas ir nieru disfunkcijas riska faktors. Ja vērojama dehidratācija vai nieru disfunkcija, jāveic atbilstoši pasākumi, kas var ietvert nepieciešamību pārtraukt tolvaptāna un/vai diurētiķu lietošanu vai samazināt devas un palielināt šķidruma uzņemšanu. Jāizvērtē un jānovērš citi iespējamie nieru disfunkcijas vai dehidratācijas cēloņi.

Tolvaptāna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

CYP3A substrāti
Veseliem cilvēkiem tolvaptāns, CYP3A substrāts, neietekmēja citu CYP3A substrātu (piemēram, varfarīna vai amiodarona) koncentrāciju plazmā. Tolvaptāns palielināja lovastatīna koncentrāciju plazmā 1,3 līdz 1,5 reizes. Lai gan šim pieaugumam nav klīniskas nozīmes, tas liecina, ka tolvaptāns var palielināt CYP3A4 substrātu iedarbību.

Transportieru substrāti
P-glikoproteīna (P-gp) substrāti: in vitro pētījumi liecina, ka tolvaptāns ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un konkurējošais inhibitors. Digoksīna līdzsvara koncentrācija paaugstinājās (maksimālā novērotā koncentrācija plazmā [C_{max}] - 1,3 reizes un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes attiecībā uz devu intervāliem [AUC_{τ}] -1,2 reizes), lietojot to vienlaicīgi ar vairākām tolvaptāna 60 mg reizi dienā devām. Tādēļ, uzsākot tolvaptāna lietošanu pacientiem, kuri lieto digoksīnu vai citus P-gp substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, dabigatrānu), jāievēro piesardzība un nepieciešama kontrole, lai novērstu pārmērīgu iedarbību.

OATP1B1, OAT3, BCRP un OCT1: in vitro pētījumi liecina, ka tolvaptāns vai tā oksobutira metabolīts var būt spējīgi inhibēt OATP1B1, OAT3, BCRP un OCT1 transportierus. Tolvaptāna (90 mg) vienlaicīga lietošana ar BCRP substrātu rosuvastatīnu (5 mg) paaugstināja rosuvastatīna C_{max} un AUC_t par attiecīgi 54 % un 69 %. Ja BCRP substrāti (piem., sulfasalazīts) tiek lietoti vienlaicīgi ar tolvaptānu, pacienti jāārstē, ievērojot piesardzību, un jāizvērtē, vai šīs zāles nerada pārmērīgu iedarbību.
Rosuvastatīna (OATP1B1 substrāta) vai furosemīda (OAT3 substrāta) lietošana veselām pētāmajām personām ar paaugstinātu oksobutirskābes metabolīta (OATP1B1 un OAT3 inhibitora) koncentrāciju plazmā nozīmīgi nemainīja rosuvastatīna vai furosemīda farmakokinētiku. Statīni, kurus parasti izmantoja tolvaptāna III fāzes pivotālajā pētījumā (piemēram, rosuvastatīns un pitavastatīns), ir OATP1B1 vai OATP1B3 substrāti, tomēr netika novērotas nekādas atšķirības nevēlamo notikumu profilā, lietojot tolvaptānu 3. fāzes pivotālajā pētījumā pacientiem ar ADNP.
Ja OCT1 substrāti (piem., metformīns) tiek lietoti vienlaicīgi ar tolvaptānu, pacienti jāārstē, ievērojot piesardzību, un jāizvērtē, vai šīs zāles nerada pārmērīgu iedarbību.

Diurētiķi vai antihipertensīvas zāles bez diurētiskas iedarbības
Asinsspiediena mērīšana stāvus nebija rutīnas izmeklējums ADNP pētījumos. Tādēļ nevar izslēgt ortostatiskās/posturālās hipotensijas risku saistībā ar tolvaptāna farmakodinamisko mijiedarbību.

Vienlaicīga lietošana ar vazopresīna analogiem
Papildus nieru ūdeni izvadošajam efektam tolvaptāns var bloķēt vazopresīna V2 receptorus asinsvados, kas saistīti ar koagulācijas faktoru (piemēram, fon Vilebranda faktora) atbrīvošanos no endotēlija šūnām. Tāpēc, lietojot vienlaicīgi ar tolvaptānu, vazopresīna analogu, piemēram, desmopresīna iedarbība var pavājināties, lietojot tos asiņošanas novēršanai vai kontrolei. Jinarc lietošana kopā ar vazopresīna analogiem nav ieteicama.

Smēķēšana un alkohols
Dati par smēķēšanu vai alkohola lietošanas anamnēzi ADNP pētījumos ir pārāk ierobežoti, lai noteiktu smēķēšanas un alkohola lietošanas mijiedarbību ar tolvaptāna lietošanas drošumu un efektivitāti ADNP ārstēšanai.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tolvaptāna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).Jinarc nav ieteicams sievietēm reproduktīvajā vecumā, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus.

Jinarc ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tolvaptāns izdalās cilvēka pienā. Ar žurkām veiktie pētījumi liecina par tolvaptāna izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Jinarc ir kontrindicēts zīdīšanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Jinarc maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka reizēm var rasties reibonis, astēnija vai nespēks.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Farmakodinamiski paredzamas un visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir slāpes, poliūrija, niktūrija un polakiūrija, un tās novēro attiecīgi aptuveni 55 %, 38 %, 29 % un 23 % pacientu. Turklāt tolvaptāna lietošana ir saistīta ar idiosinkrātisku alanīnaminotransferāzes (ALAT; 4,4 %) un aspartātaminotransferāzes (ASAT; 3,1 %) līmeņa paaugstināšanos asinīs un retākos gadījumos arī vienlaicīgu kopējā bilirubīna (KB; 0,2 %) līmeņa paaugstināšanos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ar tolvaptāna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību biežums ir parādīts zemāk esošajā tabulā. Tabula ir izveidota, ņemot vērā nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

Visas nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klases un biežuma: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības samazināšanās secībā.

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņoto nevēlamo blakusparādību biežumu nav iespējams noteikt, jo informācija par tām ir iegūta no spontāniem ziņojumiem. Tāpēc šo nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts kā „nav zināmi”.

	Ļoti bieži	**Bieži**	**Retāk**	**Nav zināmi**
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilaktiskais šoks, ģeneralizēti izsitumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Polidipsija	Dehidratācija, hipernatriēmija, samazināta ēstgriba, hiperurikēmija, hiperglikēmija, podagra		
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs		
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis	Disgeizija, sinkope		
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves		

	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, sausuma sajūta mutē	Sāpes vēderā, vēdera pūšanās, aizcietējums, dispepsija, gastroezofageālā atviļņa slimība		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu funkcijas traucējumi		Akūta aknu mazspēja[1]
Ādas un zemādas audu bojājumi		Sausa āda, izsitumi, nieze, nātrene		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija, muskuļu krampji, mialģija		
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Niktūrija, polakiūrija, poliūrija			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nespēks, slāpes	Astēnija		
Izmeklējumi		Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās	Paaugstināts bilirubīna līmenis	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs

[1] Konstatēts pēcreģistrācijas periodā, lietojot tolvaptānu ADNP ārstēšanai. Bija nepieciešama aknu transplantācija.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti
ALAT paaugstināšanos (> 3 × lielāku par normas augšējo robežu [NAR]) novēroja 4,4 % (42/958) tolvaptāna lietotāju un 1,0 % (5/484) placebo lietotāju, bet ASAT paaugstināšanos (> 3 × NAR) novēroja 3,1 % (30/958) tolvaptāna lietotāju un 0,8 % (4/484) placebo lietotāju. Diviem (2/957; 0,2 %) no šiem tolvaptāna lietotājiem, kā arī trešajam pacientam no atklāta tipa pētījuma pagarinājuma novēroja aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (> 3 × NAR) ar vienlaicīgu KB līmeņa paaugstināšanos (> 2 × NAR).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos veseli brīvprātīgie labi panesa vienreizējas iekšķīgi lietojamas devas līdz 480 mg (4 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo dienas devu), kā arī vairākas devas līdz 300 mg dienā, lietojot 5 dienas. Tolvaptāna intoksikācijas novēršanai nav īpaša antidota. Akūtas pārdozēšanas pazīmes un simptomi var būt saistīti ar pārmērīgi stipru farmakoloģisko iedarbību: nātrija koncentrācijas palielināšanās serumā, poliūrija, slāpes un dehidratācija/hipovolēmija.

Žurkām un suņiem nenovēroja nāves gadījumus pēc vienreizējas iekšķīgas 2 000 mg/kg devas (maksimālā iespējamā deva). Vienreizēja iekšķīga 2 000 mg/kg deva bija letāla pelēm, un tām novēroja tādus toksicitātes simptomus kā samazināta lokomotorā aktivitāte, streipuļojoša gaita, trīce un hipotermija.

Pacientiem ar aizdomām par tolvaptāna pārdozēšanu ieteicams novērtēt vitālās pazīmes, elektrolītu koncentrāciju, EKG un šķidruma tilpuma stāvokli. Jāturpina atbilstoša ūdens zuduma un/vai elektrolītu aizvietošana, līdz notiek ūdens izvades samazināšanās. Dialīze var izrādīties neefektīva tolvaptāna izvadē, jo tā spēcīgi piesaista cilvēka plazmas olbaltumvielas (> 98 %).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: diurētiķi, vazopresīna antagonisti, ATĶ kods: C03XA01.

Darbības mehānisms

Tolvaptāns ir vazopresīna antagonists, kas specifiski bloķē arginīnu saturošā vazopresīna (AVP) piesaistīšanos V2 receptoriem nefrona distālajā daļā. Tolvaptāna afinitāte pret cilvēka V2-receptoriem ir 1,8 reizes lielāka nekā dabīgajam AVP.

Farmakodinamiskā iedarbība

Tolvaptāna farmakodinamiskā iedarbība pētīta veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar ADNP un 1. līdz 4. HNS stadiju. Ietekme uz brīvā ūdens klīrensu un urīna tilpumu ir vērojama visās HNS stadijās, bet vēlākajās stadijās šī ietekme ir mazāka, kas atbilst mazākam pilnībā funkcionējošu nefronu skaitam. Pēc 3 nedēļu terapijas visās HNS stadijās novēroja arī akūtu vidējā kopējā nieru tilpuma samazināšanos, no −4,6 % HNS 1. stadijā līdz −1,9 % HNS 4. stadijā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskajā programmā tolvaptāna tablešu izstrādei, lai ārstētu ADNP, galvenā nozīme ir vienam pivotālam, multinacionālam, III fāzes, randomizētam, placebo kontrolētam pētījumam, kurā perorālā tolvaptāna dalīto devu režīma ilgtermiņa drošumu un efektivitāti (titrējot no 60 mg dienā līdz 120 mg dienā) salīdzināja ar placebo lietošanu 1 445 pieaugušiem ADNP pacientiem.

Kopumā pasaulē veikti 14 klīniskie pētījumi par tolvaptāna lietošanu ADNP indikācijas pacientiem, ieskaitot 8 pētījumus ASV, 1 pētījumu Nīderlandē, 3 pētījumus Japānā, 1 pētījumu Korejā un multinacionālu III fāzes pivotālo pētījumu.

III fāzes pivotālajā pētījumā (TEMPO 3:4, 156-04-251) piedalījās pacienti no 129 pētījumu centriem Amerikā, Japānā, Eiropā un citās valstīs. Šī pētījuma primārais mērķis bija novērtēt tolvaptāna ilgtermiņa efektivitāti ADNP gadījumā, nosakot kopējā nieru tilpuma (KNT) pārmaiņas (procentuālā daudzuma veidā (%)) tolvaptāna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. Šajā pētījumā kopumā 1 445 pieauguši pacienti (vecumā no 18 gadiem līdz 50 gadiem) ar pierādītu strauji progresējošu, agrīnas stadijas ADNP (atbilstoši modificētajiem Revaina (*Ravine*) kritērijiem KNT ≥ 750 ml, aprēķinātais kreatinīna klīrenss ≥ 60 ml/min) tika randomizēti attiecībā 2:1 ārstēšanai ar tolvaptānu vai placebo. Pacienti saņēma ārstēšanu līdz 3 gadiem.

Tolvaptāna (n = 961) un placebo (n = 484) grupas tika labi saskaņotas pēc dzimuma, un pacientu vidējais vecums bija 39 gadi. Iekļaušanas kritēriji ietvēra pacientus, kuriem pirms pētījuma bija pierādījumi par agrīnu slimības progresēšanu. Sākotnēji pacientiem vidējais aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) bija 82 ml/min/1,73 m^2 (Hronisku nieru slimību epidemioloģijas sadarbības grupa (HNS-EPI)), un 79 % bija hipertensija un vidējais KNT bija 1 692 ml (pielāgojot augumam - 972 ml/m). Aptuveni 35 % pacientu bija HNS 1. stadija, 48 % bija HNS 2. stadija un 17 % bija HNS 3. stadija ($aGFĀ_{HNS-EPI}$). Lai gan šie kritēriji bija noderīgi pētījuma populācijas papildināšanai ar pacientiem, kuriem vērojama strauja slimības progresēšana, apakšgrupu analīze saskaņā ar stratifikācijas kritērijiem (vecumu, KNT, GFĀ, albuminūriju, hipertensiju) liecināja, ka šie riska faktori gados jaunākiem cilvēkiem ļauj paredzēt straujāku slimības progresēšanu.

Primārā mērķa kritērija rezultāti, KNT pārmaiņas pacientiem, kuri randomizēti tolvaptāna grupā (procentuālā daudzuma veidā (%)), salīdzinājumā ar placebo lietotājiem bija statistiski ļoti nozīmīgi. KNT palielināšanās ātrums 3 gadu laikā bija ievērojami mazāks tolvaptāna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu: attiecīgi 2,80 % gadā pret 5,51 % gadā (vidējā ģeometriskā attiecība 0,974; 95 % TI 0,969 līdz 0,980; p < 0,0001).

Vēlāk tika pētīti iepriekšnoteiktie sekundārie mērķa kritēriji. Galvenais sekundārais saliktais mērķa kritērijs (ADNP progresēšana) bija laiks līdz vairāku klīnisko notikumu progresēšanai:
1) nieru funkcijas pasliktināšanās (definēta kā persistējoša [vismaz 2 nedēļu laikā] reciprokāla seruma kreatinīna samazināšanās par 25 % ārstēšanas laikā [no titrēšanas beigām līdz pēdējai vizītei zāļu lietošanas laikā]);
2) medicīniski nozīmīgas sāpes nieru apvidū (definētas kā sāpes, kurām vajadzīgs atvaļinājums slimības dēļ, pēdējās izvēles pretsāpju līdzekļi, narkotiskie un antinociceptīvo sāpju līdzekļi, radioloģiska vai ķirurģiska iejaukšanās);
3) hipertensijas pasliktināšanās;
4) albuminūrijas pasliktināšanās.

Ar ADNP saistīto notikumu relatīvais rašanās ātrums tolvaptāna lietotājiem samazinājās par 13,5 % (riska attiecība, 0,87; 95 % TI, 0,78 līdz 0,97; p = 0,0095).

Galvenā sekundārā saliktā mērķa kritērija rezultātus pamatā saista ar nieru funkcijas pasliktināšanos un medicīniski nozīmīgām sāpēm nieru apvidū. Ar nieru funkcijas pasliktināšanos saistītos notikumus tolvaptāna lietotājiem novēroja par 61,4 % retāk salīdzinājumā ar placebo grupu (riska attiecība, 0,39; 95 % TI, 0,26 līdz 0,57; nominālā p < 0,0001), bet ar nieru sāpēm saistītos notikumus tolvaptāna grupā novēroja par 35,8 % retāk (riska attiecība, 0,64; 95 % TI, 0,47 līdz 0,89; nominālā p = 0,007). Tomēr tolvaptāna ietekme uz hipertensijas vai albuminūrijas progresēšanu netika novērota.

TEMPO 4:4 ir atklāts pētījuma pagarinājums, kurā piedalījās 871 pacients, kas beidza dalību pētījumā TEMPO 3:4 (dalībnieki no 106 centriem 13 valstīs). Šajā pētījumā tika izvērtēta tolvaptāna ietekme uz drošumu, KNT un aGFĀ pacientiem, kuri 5 gadus saņēma aktīvu ārstēšanu (agrīna ārstēšana), salīdzinājumā ar pacientiem, kuri 3 gadus tika ārstēti ar placebo pēc tam 2 gadus saņēma aktīvu ārstēšanu (vēlīna ārstēšana).

Primārais mērķa kritērijs attiecībā uz KNT 5 gadu ārstēšanas laikā pacientiem, kuri saņēma agrīnu ārstēšanu un vēlīnu ārstēšanu, neatšķīrās (−1,7 %) pie iepriekš noteiktas statistiskā nozīmīguma robežvērtības (p = 0,3580). Abu grupu KNT pieauguma trajektorija bija palēnināta attiecībā uz placebo pirmajos 3 gados, liecinot, ka pacienti, kuri saņēma gan agrīnu, gan vēlīnu ārstēšanu ar

tolvaptānu, guva labumu līdzīgā mērā.

Sekundārais mērķa kritērijs, pārbaudot pozitīvās iedarbības uz nieru darbību saglabāšanos, norādīja, ka aGFĀ saglabāšanās, kas novērota līdz pivotālā pētījuma TEMPO 3:4 (no 3,01 līdz 3,34 ml/min/1,73 m^2 1. un 2. apsekošanas vizītē) beigām, var turpināties atklātas terapijas laikā. Šī atšķirība saglabājās iepriekš noteiktā atkārtotu mērījumu jaukto efektu modeļa (MMRM — *mixed effect model repeat measurement*) analīzē (3,15 ml/min/1,73 m^2, 95 % TI 1,462 līdz 4,836, p = 0,0003) un ar jutīguma analīzēm, kurās tika pārnesti sākotnējie aGFĀ dati (2,64 ml/min/1,73 m^2, 95 % TI 0,672 līdz 4,603, p = 0,0086). Šie dati liecina, ka tolvaptāns var palēnināt nieru darbības pasliktināšanās ātrumu un ka šie ieguvumi saglabājas terapijas laikā.

Pašlaik nav pieejami dati par ilgāku laika posmu, lai parādītu, vai ilgas ārstēšanas ar tolvaptānu laikā joprojām samazinās nieru darbības pasliktināšanās ātrums un tā ietekmē ADNP klīniskos rezultātus, tostarp nieru slimības beigu stadijas (TNS) aizkavēšanu.

Gēnu *PKD1* un *PKD2* genotipēšana tika veikta vairumam pacientu, kuri tika iekļauti atklātā pagarinājuma pētījumā (TEMPO 4:4), taču rezultāti joprojām nav zināmi.

Pēc 2 gadus ilgas papildu ārstēšanas ar tolvaptānu (kopumā 5 gadus ilga ārstēšana ar tolvaptāna terapiju) netika identificēti drošuma signāli.

3. fāzes, daudzcentru, starptautiskā, randomizētas izslēgšanas, ar placebo kontrolētā, dubultmaskētā pētījumā 156-13-210 tika veikts tolvaptāna (no 45 mg dienā līdz 120 mg dienā) un placebo lietošanas efektivitātes un drošuma salīdzinājums pacientiem, kas spēj panest tolvaptānu piecu nedēļu tolvaptāna titrēšanas un uzsākšanas periodā. Pētījumā izmantots randomizētas izslēgšanas plānojums, lai palielinātu to pacientu skaitu, kas spēj panest tolvaptānu 5 nedēļu vienkārši maskētā pirmsrandomizācijas periodā, kas sastāv no 2 nedēļu titrēšanas perioda un 3 nedēļu uzsākšanas perioda. Plānojums tika izmantots, lai mazinātu priekšlaicīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas un trūkstošo datu ietekmi uz pētījuma mērķa kritērijiem.

Kopumā 12 mēnešu periodā 1370 pacienti (vecumā no 18 gadiem līdz 65 gadiem) ar HNS ar aGFĀ no 25 līdz 65 ml/min/1,73 m^2, ja pacienti bijas jaunāki par 56 gadiem, vai ar aGFĀ no 25 līdz 44 ml/min/1,73 m^2 un aGFĀ pasliktināšanos par >2,0 ml/min/1,73 m^2/gadā, ja pacienti bija vecumā no 56 gadiem līdz 65 gadiem, tika randomizēti tolvaptāna (n = 683) vai placebo (n = 687) grupā.

Sākotnēji randomizētajiem pacientiem vidējais aGFĀ bija 41 ml/min/1,73 m^2 (HNS-EPI), un vidējais vēsturiskais KNT, kas bija pieejams 318 (23 %) pacientiem, bija 2026 ml. Aptuveni 5 %, 75 % un 20 % pacientu aGFĀ bija attiecīgi 60 ml/min/1,73 m^2 vai lielāks (HNS 2. stadija), mazāks nekā 60 un lielāks par 30 ml/min/1,73 m^2 (HNS 3. stadija) vai mazāks nekā 30, bet lielāks par 15 ml/min/1,73 m^2 (HNS 4. stadija). HNS 3. stadiju var iedalīt sīkāk 3.a stadijā ar 30 % pacientu, (aGFĀ no 45 ml/min/1,73 m^2 līdz mazāk nekā 60 ml/min/1,73 m^2) un 3.b stadijā ar 45 % pacientu, (aGFĀ — no 30 līdz 45 ml/min/1,73 m^2).

Primārais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija aGFĀ izmaiņas, salīdzinot sākotnējos rādītājus pirms ārstēšanas ar rādītājiem, kas noteikti pēc ārstēšanas. Ar tolvaptānu ārstētajiem pacientiem aGFĀ samazinājums bija būtiski mazāks nekā pacientiem, kuru ārstēšanā tika lietots placebo (p < 0,0001). Ārstēšanas starpība šajā pētījumā novērotajās aGFĀ izmaiņās ir 1,27 ml/min/1,73 m^2, kas viena novērojumu gada laikā parāda samazinājumu par 35 %, salīdzinot mazākās kvadrātsaknes vidējo atšķirību tolvaptāna grupā (aGFĀ — −2,34 ml/min/1,73 m^2) un placebo grupā (aGFĀ — −3,61 ml/min/1,73 m^2). Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija tolvaptāna un placebo efektivitātes salīdzinājums, nosakot pret gada periodu koriģētā aGFĀ krituma samazināšanos visos pētījumā mērītajos laika punktos. Šie dati arī liecināja par nozīmīgu ieguvumu no tolvaptāna lietošanas salīdzinājumā ar placebo (p < 0,0001).

Veicot primāro un sekundāro mērķa kritēriju apakšgrupu analīzi atbilstoši HNS stadijām, pacientiem ar 2., 3.a, 3.b un agrīnu 4. stadiju (aGFĀ no 25 līdz 29 ml/min/1,73 m^2) sākuma stāvoklī tika konstatēts līdzīgi, konsekventi ārstēšanas rezultāti salīdzinājumā ar placebo.

Iepriekšnoteikto apakšgrupu analīze norādīja, ka tolvaptāns mazāk iedarbojās uz pacientiem, kas ir vecāki par 55 gadiem. Tā ir maza apakšgrupa ar ievērojami mazāku aGFĀ pasliktināšanās ātrumu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus tolvaptānam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar nieru policistozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas tolvaptāns strauji uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 2 stundas pēc devas. Tolvaptāna absolūtā biopieejamība ir apmēram 56 %. Tolvaptāna lietošana kopā ar maltīti ar augstu tauku saturu palielināja tolvaptāna maksimālo koncentrāciju līdz 2 reizēm, bet neietekmēja AUC. Lai gan šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma, rīta deva jālieto tukšā dūšā, lai samazinātu nevajadzīgo risku saistībā ar maksimālās iedarbības palielināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Pēc vienreizēji lietotām, iekšķīgām devām ≥ 300 mg plazmas maksimālās koncentrācijas līkne veidoja plato, iespējams, uzsūkšanās piesātinājuma dēļ. Tolvaptāns atgriezeniski piesaistās (98 %) plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Tolvaptāns intensīvi metabolizējas aknās, galvenokārt CYP3A enzīmu sistēmā. Tolvaptāns ir vājš CYP3A4 substrāts, un tam nav konstatēta inhibitora darbība. *In vitro* pētījumi liecina, ka tolvaptānam nav inhibitora darbības CYP3A enzīmu sistēmā. Plazmā, urīnā un izkārnījumos identificēti četrpadsmit metabolīti; visi, izņemot vienu, arī metabolizējas CYP3A sistēmā. Tikai oksobutirskābes metabolīts sastāda vairāk nekā 10 % no kopējās radioaktīvi iezīmētās vielas plazmā; visi pārējie veido mazāku koncentrāciju nekā tolvaptāns. Tolvaptāna metabolītiem ir neliela vai nav nekādas ietekmes uz tolvaptāna farmakoloģisko iedarbību; visiem metabolītiem ir vāja vai nav antagonista darbības cilvēka V2 receptoros, salīdzinot ar tolvaptānu. Terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 8 stundas, un līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc pirmās devas.

Eliminācija

Mazāk kā 1 % no neskartās aktīvās vielas izdalās urīnā neizmainītā veidā. Veicot izmēģinājumus ar radioaktīvi iezīmētu tolvaptānu, 40 % no radioaktīvās vielas tika konstatēta urīnā un 59 % — izkārnījumos; 32 % no izkārnījumos konstatētās radioaktīvās vielas veidoja tolvaptāns neizmainītā veidā. Plazmā atrodas tikai neliels tolvaptāna daudzums (3 %).

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vienreizējas iekšķīgi lietotas devas devu diapazonā no 30 mg līdz 240 mg vēro C_{max} vērtību pieaugumu mazākā daudzumā nekā atkarībā no devas, bet devu diapazonā no 240 mg līdz 480 mg līknei ir plato forma, savukārt AUC palielinās lineāri.

Pēc vairākām 300 mg devām reizi dienā tolvaptāna iedarbība pieauga tikai 6,4 reizes salīdzinājumā ar 30 mg devu. Lietojot dalītu devu režīmu pa 30 mg dienā, 60 mg dienā un 120 mg dienā, ADNP pacientiem novēro lineāru tolvaptāna iedarbības (AUC) pieaugumu.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Vecums
Vecumam nav būtiskas ietekmes uz tolvaptāna klīrensu.

Aknu darbības traucējumi
Vieglu vai vidēji smagu aknu darbības traucējumu (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmi uz tolvaptāna farmakokinētiku pētīja 87 pacientiem ar dažādas etioloģijas aknu slimībām. Devu diapazonā no 5 mg līdz 60 mg nenovēroja klīniski būtiskas klīrensa izmaiņas. Pieejama ļoti ierobežota informācija par pacientiem ar smagi izteiktiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Veicot populācijas farmakokinētisko analīzi pacientiem ar aknu tūsku, pacientiem ar smagi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un viegli vai vidēji izteiktiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) tolvaptāna AUC bija 3,1 reizi un 2,3 reizes augstāks nekā veseliem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi
Veicot populācijas farmakokinētisko analīzi pacientiem ar ADNP, tolvaptāna koncentrācija palielinājās salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem un nieru funkcija samazinājās - aGFĀ < par 60 ml/min/1,73 m^2. $aGFĀ_{HNS-EPI}$ samazināšanās no 72,2 līdz 9,79 (ml/min/1,73 m^2) bija saistīta ar kopējā ķermeņa klīrensa samazināšanos par 32 %.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.
Trušiem, kam tika dota 1 000 mg/kg dienā deva (2,6 reizes pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas — 120 mg dienā — iedarbību), novēroja teratogenitāti. Teratogēna iedarbība netika novērota trušiem, izmantojot devu 300 mg/kg/dienā (1,2 reizes pārsniedz maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas — 120 mg dienā — iedarbību).
Peri- un postnatālajos ar žurkām veiktajos pētījumos tika novērota novēlota osifikācija un samazināta mazuļu ķermeņa masa, izmantojot lielu devu - 1 000 mg/kg/dienā.
Divos fertilitātes pētījumos žurkām tika noteikta iedarbība uz vecāku paaudzi (samazināts uztura patēriņš un ķermeņa masas pieaugums, siekalošanās), taču tolvaptāns neietekmēja tēviņu reproduktīvo funkciju un augļa attīstību. Mātītēm abos pētījumos tika novēroti neparasti estrālie cikli.
Nenovērotās nevēlamās iedarbības līmenis (NOAEL), kas ietekmē mātīšu reproduktīvo funkciju (100 mg/kg/dienā), aptuveni 4,4 reizes pārsniedza maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas —120 mg dienā — iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kukurūzas ciete
Hidroksipropilceluloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze
Indigokarmīna alumīnija laka

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Jinarc 15 mg tabletes

7 vai 28 tabletes PVH/alumīnija folijas blisterī

Jinarc 30 mg tabletes

7 vai 28 tabletes PVH/alumīnija folijas blisterī

Jinarc 15 mg tabletes + Jinarc 45 mg tabletes

14 tabletes vienā PVH/alumīnija folijas blisterī ar 7 × 15 mg un 7 × 45 mg tabletēm
28 tabletes divos PVH/alumīnija folijas blisteros ar 7 × 15 mg un 7 × 45 mg tabletēm
56 tabletes četros PVH/alumīnija folijas blisteros ar 7 × 15 mg un 7 × 45 mg tabletēm

14 tabletes vienā PVH/alumīnija folijas blisterī maciņā ar 7 × 15 mg un 7 × 45 mg tabletēm
28 tabletes divos PVH/alumīnija folijas blisteros maciņā ar 7 × 15 mg un 7 × 45 mg tabletēm
56 tabletes četros PVH/alumīnija folijas blisteros maciņā ar 7 × 15 mg un 7 × 45 mg tabletēm

Jinarc 30 mg tabletes + Jinarc 60 mg tabletes

14 tabletes vienā PVH/alumīnija folijas blisterī ar 7 × 30 mg un 7 × 60 mg tabletēm
28 tabletes divos PVH/alumīnija folijas blisteros ar 7 × 30 mg un 7 × 60 mg tabletēm
56 tabletes četros PVH/alumīnija folijas blisteros ar 7 × 30 mg un 7 × 60 mg tabletēm

14 tabletes vienā PVH/alumīnija folijas blisterī maciņā ar 7 × 30 mg un 7 × 60 mg tabletēm
28 tabletes divos PVH/alumīnija folijas blisteros maciņā ar 7 × 30 mg un 7 × 60 mg tabletēm
56 tabletes četros PVH/alumīnija folijas blisteros maciņā ar 7 × 30 mg un 7 × 60 mg tabletēm

Jinarc 30 mg tabletes + Jinarc 90 mg tabletes

14 tabletes vienā PVH/alumīnija folijas blisterī ar 7 × 30 mg un 7 × 90 mg tabletēm
28 tabletes divos PVH/alumīnija folijas blisteros ar 7 × 30 mg un 7 × 90 mg tabletēm
56 tabletes četros PVH/alumīnija folijas blisteros ar 7 × 30 mg un 7 × 90 mg tabletēm

14 tabletes vienā PVH/alumīnija folijas blisterī maciņā ar 7 × 30 mg un 7 × 90 mg tabletēm
28 tabletes divos PVH/alumīnija folijas blisteros maciņā ar 7 × 30 mg un 7 × 90 mg tabletēm
56 tabletes četros PVH/alumīnija folijas blisteros maciņā ar 7 × 30 mg un 7 × 90 mg tabletēm

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Jinarc 15 mg tabletes

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

Jinarc 30 mg tabletes

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

Jinarc 15 mg tabletes + Jinarc 45 mg tabletes

EU/1/15/1000/005-007 (blisteris)
EU/1/15/1000/014-016 (blisteris maciņā)

Jinarc 30 mg tabletes + Jinarc 60 mg tabletes

EU/1/15/1000/008-010 (blisteris)
EU/1/15/1000/017-019 (blisteris maciņā)

Jinarc 30 mg tabletes + Jinarc 90 mg tabletes

EU/1/15/1000/011-013 (blisteris)
EU/1/15/1000/020-022 (blisteris maciņā)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 27. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 3. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Pirms Jinarc realizācijas katrā dalībvalstī, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem un izplatīšanas kārtību, ar nacionālo kompetento iestādi. RAĪ ir jānodrošina, lai visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuriem paredzams izrakstīt un/vai lietot JINARC, ir pieejami/nodrošināti izglītojošie materiāli, kas satur sekojošo:
- izglītojošo materiālu ārstam;
- pacienta informācijas paketi.

Izglītojošās programmas mērķis ir nodrošināt izpratni par iespējamo hepatotoksicitātes risku un sniegt norādes par to, kā pārvaldīt šo risku un to, cik svarīga ir grūtniecības prevencija pirms Jinarc terapijas uzsākšanas un tās laikā.

Izglītojošam materiālam ārstiem jāsatur:
- zāļu aprakstu;
- veselības aprūpes speciālistu apmācības materiālu.

Veselības aprūpes speciālistu apmācības materiālam jāaptver šādas pamattēmas:
- hepatotoksicitātes risks, kas saistīts ar Jinarc lietošanu;
- grūtniecības prevencijas svarīgums pirms Jinarc terapijas un tās laikā.

Pacienta informācijas paketei jāsatur:
- lietošanas instrukciju pacientam;
- pacienta/aprūpētāja izglītojošo materiālu;
- pacienta brīdinājuma kartīti.

Pacienta/aprūpētāja izglītojošajam materiālam jāaptver šāda pamatinformācija:
- hepatotoksicitātes risks, kas saistīts ar Jinarc lietošanu;
- grūtniecības prevencijas svarīgums pirms Jinarc terapijas un tās laikā.

Pacienta brīdinājuma kartītei jāaptver šāda pamatinformācija:
- aknu toksicitātes un smagas dehidratācijas pazīmes vai simptomi;
- informācija par rīcību šādu simptomu gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS), lai izpētītu sekojošos riskus: • hepatotoksicitāti kas saistīti ar Jinarc lietošanu. Turklāt pētījumā ir arī jāiegūst informācija par: • grūtniecības rezultātiem, ja pacients ārstēts ar Jinarc; • zāļu izmantošanas veidiem, īpaši attiecībā uz nereglamentētu lietošanu un lietošanu pacientiem, kas vecāki par 50 gadiem; • nevēlamām blakusparādībām, kas saistītas ar Jinarc lietošanu. Galīgo pētījuma ziņojumu jāiesniedz līdz:	2025. g. 1. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 15 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

7 tabletes
28 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 15 mg tabletes

tolvaptan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 30 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

7 tabletes
28 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes

tolvaptan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 15 mg tabletes
Jinarc 45 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 15 mg tablete satur 15 mg tolvaptāna.
Katra 45 mg tablete satur 45 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Katrs 14 tablešu iepakojums satur:
7 × 15 mg tabletes un 7 × 45 mg tabletes.

Katrs 28 tablešu iepakojums satur:
14 × 15 mg tabletes un 14 × 45 mg tabletes.

Katrs 56 tablešu iepakojums satur:
28 × 15 mg tabletes un 28 × 45 mg tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 15 mg tabletes
Jinarc 45 mg tabletes

tolvaptan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot.

5. CITA

✹
☾

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (blisteri maciņā)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 15 mg tabletes
Jinarc 45 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 15 mg tablete satur 15 mg tolvaptāna.
Katra 45 mg tablete satur 45 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Katrs 14 tablešu iepakojums satur:
7 × 15 mg tabletes un 7 × 45 mg tabletes maciņa iepakojumā.

Katrs 28 tablešu iepakojums satur:
14 × 15 mg tabletes un 14 × 45 mg tabletes maciņa iepakojumā.

Katrs 56 tablešu iepakojums satur:
28 × 15 mg tabletes un 28 × 45 mg tabletes maciņa iepakojumā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 15 mg tabletes
Jinarc 45 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 15 mg tablete satur 15 mg tolvaptāna.
Katra 45 mg tablete satur 45 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Katrs 14 tablešu iepakojums satur:
7 × 15 mg tabletes un 7 × 45 mg tabletes.

Katrs 28 tablešu iepakojums satur:
14 × 15 mg tabletes un 14 × 45 mg tabletes.

Katrs 56 tablešu iepakojums satur:
28 × 15 mg tabletes un 28 × 45 mg tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

✹
☾

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 60 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 30 mg tablete satur 30 mg tolvaptāna.
Katra 60 mg tablete satur 60 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Katrs 14 tablešu iepakojums satur:
7 × 30 mg tabletes un 7 × 60 mg tabletes.

Katrs 28 tablešu iepakojums satur:
14 × 30 mg tabletes un 14 × 60 mg tabletes.

Katrs 56 tablešu iepakojums satur:
28 × 30 mg tabletes un 28 × 60 mg tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 60 mg tabletes

tolvaptan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot.

5. CITA

✹
☾

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (blisteri maciņā)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 60 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 30 mg tablete satur 30 mg tolvaptāna.
Katra 60 mg tablete satur 60 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Katrs 14 tablešu iepakojums satur:
7 × 30 mg tabletes un 7 × 60 mg tabletes maciņa iepakojumā.

Katrs 28 tablešu iepakojums satur:
14 × 30 mg tabletes un 14 × 60 mg tabletes maciņa iepakojumā.

Katrs 56 tablešu iepakojums satur:
28 × 30 mg tabletes un 28 × 60 mg tabletes maciņa iepakojumā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 60 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 30 mg tablete satur 30 mg tolvaptāna.
Katra 60 mg tablete satur 60 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Katrs 14 tablešu iepakojums satur:
7 × 30 mg tabletes un 7 × 60 mg tabletes.

Katrs 28 tablešu iepakojums satur:
14 × 30 mg tabletes un 14 × 60 mg tabletes.

Katrs 56 tablešu iepakojums satur:
28 × 30 mg tabletes un 28 × 60 mg tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

✹
☾

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 90 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 30 mg tablete satur 30 mg tolvaptāna.
Katra 90 mg tablete satur 90 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Katrs 14 tablešu iepakojums satur:
7 × 30 mg tabletes un 7 × 90 mg tabletes.

Katrs 28 tablešu iepakojums satur:
14 × 30 mg tabletes un 14 × 90 mg tabletes.

Katrs 56 tablešu iepakojums satur:
28 × 30 mg tabletes un 28 × 90 mg tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 90 mg tabletes

tolvaptan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot.

5. CITA

✹
☾

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (blisteri maciņā)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 90 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 30 mg tablete satur 30 mg tolvaptāna.
Katra 90 mg tablete satur 90 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Katrs 14 tablešu iepakojums satur:
7 × 30 mg tabletes un 7 × 90 mg tabletes maciņa iepakojumā.

Katrs 28 tablešu iepakojums satur:
14 × 30 mg tabletes un 14 × 90 mg tabletes maciņa iepakojumā.

Katrs 56 tablešu iepakojums satur:
28 × 30 mg tabletes un 28 × 90 mg tabletes maciņa iepakojumā.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 90 mg tabletes

tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 30 mg tablete satur 30 mg tolvaptāna.
Katra 90 mg tablete satur 90 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

Katrs 14 tablešu iepakojums satur:
7 × 30 mg tabletes un 7 × 90 mg tabletes.

Katrs 28 tablešu iepakojums satur:
14 × 30 mg tabletes un 14 × 90 mg tabletes.

Katrs 56 tablešu iepakojums satur:
28 × 30 mg tabletes un 28 × 90 mg tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Perorālai lietošanai.
Nesakošļāt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

✹
☾

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Jinarc 15 mg tabletes
Jinarc 30 mg tabletes
Jinarc 45 mg tabletes
Jinarc 60 mg tabletes
Jinarc 90 mg tabletes

tolvaptan

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:
1. Kas ir Jinarc un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jinarc lietošanas
3. Kā lietot Jinarc
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Jinarc
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Jinarc un kādam nolūkam to lieto

Jinarc satur aktīvo vielu tolvaptānu, kas bloķē vazopresīna, hormona, kas iesaistīts nieru cistu veidošanā ADNP pacientiem, iedarbību. Bloķējot vazopresīna iedarbību, Jinarc palēnina nieru cistu attīstību pacientiem ar ADNP, samazina slimības simptomus un pastiprina urīna veidošanos.

Jinarc ir zāles, ko lieto, lai ārstētu slimību, ko sauc par „autosomāli dominanto nieru policistozi" (ADNP). Šī slimība izraisa ar šķidrumu pildītu cistu augšanu nierēs, kas izdara spiedienu uz apkārtējiem audiem un samazina nieru funkciju, iespējams izraisot nieru mazspēju. Jinarc lieto ADNP ārstēšanai pieaugušajiem ar hroniskas nieru slimības (HNS) 1. līdz 4. stadiju, ja ir pierādījumi par strauju slimības progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jinarc lietošanas

Nelietojiet Jinarc šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret tolvaptānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai ja Jums ir alerģija pret benzazepīnu vai benzazepīna atvasinājumiem (piem., benazeprilu, konivaptānu, fenoldopama mesilātu vai mirtazapīnu);
- ja Jums ir teikts, ka Jums ir paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, kas neļauj lietot tolvaptānu;
- ja Jums nedarbojas nieres (neizdalās urīns);
- ja Jums ir slimība, kuras gadījumā ir ļoti mazs asins tilpums (piemēram, smaga dehidratācija vai asiņošana);
- ja Jums ir stāvoklis, kas palielina nātrija daudzumu asinīs;
- ja Jūs nespējat sajust slāpes;

- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Jinarc lietošanas konsultējieties ar ārstu:
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jūs nespējat iedzert pietiekami daudz ūdens (skatīt „nepieciešamība dzert pietiekami daudz ūdens" tālāk) vai Jums jāierobežo šķidruma uzņemšana;
- ja Jums ir urinācijas traucējumi (piem., palielināta prostata);
- ja Jums ir pārāk augsts vai pārāk zems nātrija līmenis asinīs;
- ja Jums agrāk ir bijusi alerģiska reakcija pret benzazepīnu, tolvaptānu vai citiem benzazepīna atvasinājumiem (piem., benazeprilu, konivaptānu, fenoldopama mesilātu vai mirtazapīnu) vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (skatīt 6. punktu);
- ja Jums ir diabēts;
- ja Jums ir teikts, ka Jums asinīs ir augsts ķīmiskās vielas, ko sauc par urīnskābi, līmenis (kas var izraisīt podagras lēkmes);
- ja Jums ir progresējoša nieru slimība.

Šīs zāles var izraisīt aknu darbības traucējumus. Tādēļ nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums ir šādas iespējama aknu bojājuma pazīmes:
- slikta dūša;
- vemšana;
- drudzis;
- nogurums;
- apetītes zudums;
- sāpes vēderā;
- tumšs urīns;
- dzelte (ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā);
- ādas nieze;
- gripai līdzīgi simptomi (sāpes locītavās un muskuļos ar drudzi).

Lietojot šīs zāles, ārsts Jums nozīmēs asins analīzes ik mēnesi, lai pārbaudītu aknu funkciju.

Nepieciešamība dzert pietiekami daudz ūdens

Šīs zāles izraisa ūdens zudumu, jo pastiprina urīna veidošanos. Šis šķidruma zudums var izraisīt nevēlamas blakusparādības, t.i., sausuma sajūtu mutē un slāpes vai pat tādas smagākas blakusparādības kā nieru darbības traucējumus (skatīt 4. punktu). Tāpēc ir svarīgi, lai Jums būtu pieeja ūdenim, kā arī, jūtot slāpes, Jūs spētu iedzert pietiekamu ūdens daudzumu. Pirms gulētiešanas jāizdzer 1 vai 2 glāzes ūdens, pat ja nejūtat slāpes, un pēc urinācijas naktī jāaizvieto zaudētais šķidrums. Jāievēro īpaša piesardzība, ja Jums ir slimība, kas samazina pietiekamu šķidruma uzņemšanu, vai pastāv paaugstināts ūdens zuduma risks, piemēram, vemšanas vai caurejas gadījumā. Tā kā notiek pastiprināta urīna veidošanās, ir svarīgi, lai tualete vienmēr būtu pieejama.

Bērni un pusaudži
Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam), jo tās šajās vecuma grupās nav pētītas.

Citas zāles un Jinarc
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Jinarc iedarbību var pastiprināt šādas zāles:
- amprenavīrs, atazanavīrs, darunavīrs/ritonavīrs un fosamprenavīrs (lieto HIV/AIDS ārstēšanai);
- aprepitants (lieto nelabuma un vemšanas novēršanai ķīmijterapijas laikā);
- krizotinibs un imatinibs (lieto vēža ārstēšanai);
- ketokonazols, flukonazols vai itrakonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);

- makrolīdu grupas antibiotiskie līdzekļi (piemēram, eritromicīns vai klaritromicīns);
- verapamils (lieto sirds slimību un augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- ciprofloksacīna (antibiotisks līdzeklis);
- diltiazems (lieto augsta asinsspiediena un sāpju krūškurvī ārstēšanai).

Jinarc iedarbību var pavājināt šādas zāles:
- fenitoīns vai karbamazepīns (lieto epilepsijas ārstēšanai);
- rifampicīns, rifabutīns vai rifapentīns (lieto tuberkulozes ārstēšanai);
- asinszāle (tradicionālas augu izcelsmes zāles nedaudz pasliktināta garastāvokļa uzlabošanai un vieglas trauksmes mazināšanai).

Jinarc var pastiprināt šādu zāļu iedarbību:
- digoksīna (lieto neregulāras sirdsdarbības un sirds mazspējas ārstēšanai);
- dabigatrāna (lieto asiņu šķidrināšanai);
- sulfasalazīna (lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta ārstēšanai);
- metformīna (lieto cukura diabēta ārstēšanai).

Jinarc var pavājināt šādu zāļu iedarbību:
- vazopresīna analogu (piemēram, desmopresīna (lieto asinsreces faktoru izdales veicināšanai vai urīna izdales vai urīna nesaturēšanas naktī mazināšanai).

Jinarc iedarbību var ietekmēt šādas zāles / Jinarc var ietekmēt šādu zāļu iedarbību:
- Diurētiskie līdzekļi (lieto, lai ietekmētu urīna izstrādāšanos). Lietojot kopā ar Jinarc, tie var palielināt atūdeņošanās izraisītu blakusparādību iespējamību vai izraisīt nieru darbības problēmas.
- Diurētiskie līdzekļi vai citas augsta asinsspiediena ārstēšanai paredzētas zāles. Lietojot kopā ar Jinarc, tie/tās var palielināt asinsspiediena pazeminināšanās iespējamību, pieceļoties stāvus no sēdus vai guļus stāvokļa.
- Zāles, kas palielina nātrija daudzumu asinīs vai satur lielu daudzumu sāls (piem., ūdenī šķīstošās tabletes vai gremošanas traucējumu novēršanai paredzēti līdzekļi). Tās/tie var pastiprināt Jinarc iedarbību. Pastāv risks, ka var palielināties nātrija daudzums asinīs.

Iespējams, ka Jūs tik un tā varēsiet lietot šīs zāles kopā ar Jinarc. Jūsu ārsts izlems, kāda terapija ir Jums piemērota.

Jinarc kopā ar uzturu un dzērienu
Lietojot šīs zāles, nedzeriet greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Sievietēm reproduktīvā vecumā šo zāļu lietošanas laikā jālieto droša kontracepcijas metode.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Dažiem cilvēkiem Jinarc lietošana var izraisīt reiboni, vājumu vai nogurumu. Ja Jums tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Jinarc satur laktozi
Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Jinarc

Jinarc var nozīmēt tikai tie ārsti, kuri specializējušies ADNP ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Deva

Dienā lietotais Jinarc daudzums tiek sadalīts divās devās, vienā lielākā par otru. Lielākā deva jālieto no rīta pēc pamošanās vismaz 30 minūtes pirms rīta ēdienreizes. Mazākā deva lietojama pēc 8 stundām.

Devu kombinācijas ir šādas:
45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg
90 mg + 30 mg

Jūsu ārstēšana parasti sāksies ar 45 mg devu no rīta un 15 mg devu 8 stundas vēlāk. Jūsu ārsts var pakāpeniski palielināt Jūsu devu, sasniedzot maksimālo kombināciju - 90 mg pēc pamošanās un 30 mg astoņas stundas vēlāk. Lai atrastu labāko devu, ārsts regulāri pārbaudīs, cik labi Jūs panesat nozīmēto devu. Vienmēr ieteicams lietot lielāko kombinēto devu, kas ir labi panesama.

Ja Jūs lietojat citas zāles, kas var pastiprināt Jinarc iedarbību, nozīmētās devas var būt mazākas. Šajā gadījumā ārsts var izrakstīt Jums Jinarc tabletes ar 30 mg vai 15 mg tolvaptāna, kas jālieto reizi dienā no rīta.

Lietošanas veids

Tabletes ir jānorij nesakošļājot, virsū uzdzerot glāzi ūdens.
Jinarc rīta deva jālieto vismaz 30 minūtes pirms rīta ēdienreizes. Otru devas daļu var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Ja esat lietojis Jinarc vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, **dzeriet daudz ūdens un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai vietējo slimnīcu**. Neaizmirstiet paņemt līdzi zāļu iepakojumu, lai ir skaidrs, kādas zāles esat lietojis. Ja lielāko devu lietojat vēlu vakarā, iespējams, naktī vajadzēs biežāk apmeklēt tualeti.

Ja esat aizmirsis lietot Jinarc
Ja esat aizmirsis lietot zāles, ieņemiet devu tajā pašā dienā, tiklīdz atceraties. Ja vienu dienu esat aizmirsis lietot tabletes, nākamajā dienā lietojiet parasto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās atsevišķās devas.

Ja pārtraucat lietot Jinarc
Ja Jūs pārtraucat šo zāļu lietošanu, nieru cistas var augt tikpat ātri kā pirms ārstēšanas uzsākšanas. Tādēļ Jūs varat pārtraukt šo zāļu lietošanu vienīgi tad, ja konstatējat blakusparādības, kam nepieciešama tūlītēja medicīniska aprūpe (skatīt 4. punktu), vai arī pēc ārsta norādījumiem.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības:

Ja novērojat kādu no minētajām blakusparādībām, Jums, iespējams, nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība. Pārtrauciet Jinarc lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, ja Jums:
- ir urinācijas grūtības;

- parādās sejas, lūpu vai mēles tūska, nieze, ģeneralizēti izsitumi vai izteikta sēkšana, vai elpas trūkums (alerģiskas reakcijas simptomi).

Jinarc var izraisīt aknu darbības traucējumus.
Konsultējieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā slikta dūša, vemšana, drudzis, nogurums, apetītes zudums, sāpes vēderā, tumšs urīns, dzelte (ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā), ādas nieze vai locītavu un muskuļu sāpes ar drudzi.

Citas blakusparādības:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
- slāpes (pārmērīga ūdens dzeršana);
- galvassāpes;
- reibonis;
- caureja;
- sausums mutē;
- pastiprināta vajadzība urinēt, urinēt naktī vai urinēt biežāk nekā parasti;
- nogurums.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)
- dehidratācija;
- augsts nātrija, urīnskābes un cukura līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- garšas izmaiņas;
- podagra;
- miega traucējumi;
- ģībšana;
- sirdsklauves;
- elpas trūkums;
- sāpes vēderā;
- pilnuma, uzpūšanās vai diskomforta sajūta vēderā;
- aizcietējums;
- grēmas;
- aknu darbības traucējumi;
- sausa āda;
- izsitumi;
- nieze;
- nātrene;
- sāpes locītavās;
- muskuļu krampji;
- muskuļu sāpes;
- vispārējs vārgums;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- ķermeņa masas palielināšanās.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)
- bilirubīna (vielas, kas izraisa ādas vai acu iekrāsošanos dzeltenā krāsā) līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
- alerģiskas reakcijas (skatīt iepriekš);
- ģeneralizēta nieze;
- akūta aknu mazspēja (AAM);
- paaugstināts kreatīnfosfokināzes (enzīma, ar kuru novērtē muskuļu un sirds darbību) līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Jinarc

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, maciņa un blistera pēc „Derīgs līdz" vai „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Jinarc satur

- Aktīvā viela ir tolvaptāns.
  Katra Jinarc 15 mg tablete satur 15 mg tolvaptāna.
  Katra Jinarc 30 mg tablete satur 30 mg tolvaptāna.
  Katra Jinarc 45 mg tablete satur 45 mg tolvaptāna.
  Katra Jinarc 60 mg tablete satur 60 mg tolvaptāna.
  Katra Jinarc 90 mg tablete satur 90 mg tolvaptāna.

- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu), kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, indigokarmīna alumīnija laka.

Jinarc ārējais izskats un iepakojums

Dažāda stipruma Jinarc tabletēm ir atšķirīga forma un iespiedums:
15 mg tablete: zila, trīsstūraina, ar vienā pusē iespiestu „OTSUKA" un „15".
30 mg tablete: zila, apaļa, ar vienā pusē iespiestu „OTSUKA" un „30".
45 mg tablete: zila, četrstūraina, ar vienā pusē iespiestu „OTSUKA" un „45".
60 mg tablete: zila, modificēta taisnstūra, ar vienā pusē iespiestu „OTSUKA" un „60".
90 mg tablete: zila, piecstūraina, ar vienā pusē iespiestu „OTSUKA" un „90".

Jūsu zāles ir pieejamas šādos iepakojumos:

Jinarc 15 mg tabletes: iepakojumi, kuros ir 7 tabletes vai 28 tabletes

Jinarc 30 mg tabletes: iepakojumi, kuros ir 7 tabletes vai 28 tabletes

Jinarc 45 mg tabletes + Jinarc 15 mg tabletes: iepakojumi (blisteri ar maciņu vai bez maciņa), kuros ir
14 tabletes (7 lielākā stipruma tabletes + 7 mazākā stipruma tabletes),
28 tabletes (14 lielākā stipruma tabletes + 14 mazākā stipruma tabletes) vai
56 tabletes (28 lielākā stipruma tabletes + 28 mazākā stipruma tabletes).

Jinarc 60 mg tabletes + Jinarc 30 mg tabletes: iepakojumi (blisteri ar maciņu vai bez maciņa), kuros ir
14 tabletes (7 lielākā stipruma tabletes + 7 mazākā stipruma tabletes),

28 tabletes (14 lielākā stipruma tabletes + 14 mazākā stipruma tabletes) vai
56 tabletes (28 lielākā stipruma tabletes + 28 mazākā stipruma tabletes).

Jinarc 90 mg tabletes + Jinarc 30 mg tabletes: iepakojumi (blisteri ar maciņu vai bez maciņa), kuros ir
14 tabletes (7 lielākā stipruma tabletes + 7 mazākā stipruma tabletes),
28 tabletes (14 lielākā stipruma tabletes + 14 mazākā stipruma tabletes) vai
56 tabletes (28 lielākā stipruma tabletes + 28 mazākā stipruma tabletes).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) novērtējuma ziņojumu par tolvaptāna (paredzēts pieaugušajiem ar autosomāli dominantu nieru policistozi (ADNP)) periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), PRAC zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamos datus par kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās risku asinīs, tostarp dažos gadījumos par ciešu saistību laikā un pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu, PRAC uzskata, ka cēloņsakarība starp tolvaptānu (paredzēts pieaugušajiem ar autosomāli dominantu nieru policistozi (ADNP)) un KFK līmeņa paaugstināšanos ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC secināja, ka attiecīgi jāgroza tolvaptānu (paredzēts pieaugušajiem ar ADNP) saturošu zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) ir izskatījusi PRAC ieteikumu un piekrīt PRAC vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tolvaptānu (paredzēts pieaugušajiem ar autosomāli dominantu nieru policistozi (ADNP)), CHMP uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur tolvaptānu (paredzēts pieaugušajiem ar autosomāli dominantu nieru policistozi (ADNP)), ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.