

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 15 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 15 mg tolwaptanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Jinarc jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postawienia torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

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

#### *Stopniowe dostosowanie dawki*

Dawka początkowa wynosi 60 mg tolwaptanu na dobę stosowanego w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg (45 mg po przebudzeniu i przed śniadaniem oraz 15 mg 8 godzin później). Tę dawkę początkową należy zwiększyć do 90 mg tolwaptanu (w schemacie dawek podzielonych 60 mg + 30 mg) na dobę, a następnie do docelowej dawki 120 mg tolwaptanu na dobę w schemacie podzielonym (90 mg + 30 mg), jeśli jest tolerowana, z zachowaniem co najmniej tygodniowych

odstępów między kolejnymi zwiększeniami dawki. Dawkę należy zwiększać ostrożnie, aby nie dopuścić do złej tolerancji dużych dawek na skutek zbyt szybkiego zwiększania dawki leku. W zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta dawkę można zmniejszyć. Pacjent powinien stosować tolwaptan w największej tolerowanej przez siebie dawce.

Celem dostosowania dawki jest możliwie całkowite i stałe zablokowanie aktywności wazopresyny wobec nerkowego receptora  $V_2$  z jednoczesnym zachowaniem akceptowalnej równowagi płynów (patrz punkt 4.4). Zaleca się oznaczanie osmolalności moczu dla sprawdzania, czy aktywność wazopresyny jest właściwie hamowana. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie osmolalności osocza lub stężenia sodu w surowicy (aby obliczyć osmolarność osocza) i/lub masy ciała, w celu monitorowania ryzyka odwodnienia spowodowanego moczopędnym działaniem tolwaptanu w razie niewystarczającego spożycia wody przez pacjenta.

Nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Jinarc w 5. stadium przewlekłej choroby nerek, w związku z czym leczenie tolwaptanem należy przerwać, gdy niewydolność nerek osiągnie to stadium PChN.

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

Leczenie musi być wstrzymane w razie niemożności picia lub ograniczenia dostępu do wody (patrz punkt 4.4). Nie wolno przyjmować tolwaptanu razem z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5). Należy pouczyć pacjentów o konieczności wypijania wystarczającej ilości wody lub innych napojów zawierających wodę (patrz punkt 4.4).

#### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A*

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

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

#### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A*

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

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

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Podeszły wiek nie ma wpływu na stężenie tolwaptanu w osoczu. Jednakże nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u pacjentów z ADPKD w wieku powyżej 50 lat.

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Nie przeprowadzono badań klinicznych obejmujących pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min ani pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tnz. eGFR <20) ryzyko uszkodzenia wątroby może być zwiększone; pacjentów takich należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksycznego działania na wątrobę. Dane dotyczące pacjentów ze stadium 3. PChN są bardziej ograniczone, niż w przypadku pacjentów ze stadium 1. lub 2. (patrz punkt 5.1).

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę

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

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, zwiększenie aktywności AlAT (>3 x górnej granicy normy [GGN]) zaobserwowano u 4,4% (42/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 1,0% (5/484) pacjentów otrzymujących placebo, natomiast zwiększenie aktywności AspAT (>3 x GGN) zaobserwowano u 3,1% (30/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 0,8% (4/484) pacjentów otrzymujących placebo. U dwóch (2/957; 0,2%) z tych pacjentów leczonych tolwaptanem i dodatkowo u trzeciego pacjenta z rozszerzonej fazy badania prowadzonej metodą otwartą stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (>3 x GGN) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia TB (>2 x GGN). Uszkodzenia komórek wątroby (określane jako zwiększenie aktywności AlAT >3 x

GGN) zaczęły ujawniać się 3 do 14 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; takie zwiększenie aktywności było przemijające, a aktywność AlAT powracała do wartości  $<3 \times$  GGN w ciągu 1 do 4 miesięcy. Chociaż te jednoczesne wzrosty aktywności były przemijające po szybkim przerwaniu leczenia tolwaptanem, wskazują jednak na możliwość poważnego uszkodzenia wątroby. Podobne zmiany obserwowane podczas stosowania innych produktów leczniczych związane są z ryzykiem nieodwracalnego i zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby.

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

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

Jeśli przed leczeniem pacjent ma nieprawidłowe wartości AlAT, AspAT lub TB, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia (patrz niżej), stosowanie tolwaptanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyjściowych wartości tych parametrów, ale poniżej poziomu wymagającego trwałego przerwania leczenia, leczenie może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami; testy czynności wątroby należy przeprowadzać z większą częstotliwością. Zaleca się konsultację hepatologa. Przez pierwsze 18 miesięcy leczenia produkt Jinarc można przepisywać tylko pacjentom, u których lekarz stwierdził czynność wątroby uzasadniającą dalsze leczenie.

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

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

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

Zalecane kryteria trwałego przerwania leczenia obejmują:

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

Dostęp do wody

Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz (patrz punkt 4.8). W związku z tym pacjenci muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów

(patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia. Ponadto pacjent musi wypić 1-2 szklanki płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.

#### Odwodnienie

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

#### Utrudnienie odpływu moczu

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

#### Równowaga wodno-elektrolitowa

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

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

#### Nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy

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

#### Reakcja anafilaktyczna

W okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego i uogólnionej wysypki) po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie tolwaptanu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponieważ nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3) nie wolno nigdy wznawiać leczenia po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej.

#### Laktoza

Produkt Jinarc zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą z podwyższonym stężeniem glukozy (np. ponad 300 mg/dl) może wystąpić pseudohiponatremia. Taki stan należy wykluczyć przed i podczas leczenia tolwaptanem. Tolwaptan może powodować hiperglikemię (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia tolwaptanem pacjentów z cukrzycą. W szczególności dotyczy to pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2.

#### Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

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

#### Wpływ tolwaptanu na szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR)

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę tolwaptanu

##### *Inhibitory CYP3A*

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są umiarkowanymi (np. amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, darunawir/rytonawir, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, imatynib, werapamil) lub silnymi (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna) inhibitorami CYP3A zwiększa narażenie na tolwaptan. Jednoczesne podawanie tolwaptanu i ketokonazolu spowodowało 440% zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i 248% zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia tolwaptanu w osoczu ( $C_{maks}$ ).

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

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

##### *Induktory CYP3A*

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

##### *Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy*

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

### *Leki moczopędne*

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

### Wpływ tolwaptanu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

#### *Substraty CYP3A*

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

#### *Substraty transporterów*

Badania *in vitro* wskazują, że tolwaptan jest substratem i konkurencyjnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Badania *in vitro* wykazały, że tolwaptan lub jego metabolit związany z kwasem oksomasłowym mogą hamować transportery OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP i OCT1.

Stężenie digoksyny w stanie stacjonarnym było zwiększone (1,3-krotne zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu [ $C_{maks}$ ] i 1,2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu [ $AUC_t$ ]) po jednoczesnym podawaniu z wielokrotnymi dawkami 60 mg tolwaptanu raz na dobę. W związku z tym pacjenci otrzymujący digoksynę lub inne substraty P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (np. dabigatran) muszą być leczeni z ostrożnością i oceniani pod kątem nasilenia działania tych produktów, jeśli stosują tolwaptan.

Statyny często stosowane podczas głównego badania fazy III dotyczącego tolwaptanu (np. rozuwastatyna i pitawastatyna) są substratami OATP1B1 lub OATP1B3, jednakże podczas głównego badania fazy III tolwaptanu stosowanego w ADPKD nie zaobserwowano różnic w profilu zdarzeń niepożądanych.

W razie jednoczesnego podawania tolwaptanu i substratów OATP1B1 i OATP1B3 (np. statyn, takich jak rozuwastatyna i pitawastatyna), substratów OAT3 (np. metotreksat, cyprofloksacyna), substratów BCRP (np. sulfasalazyna) lub substratów OCT1 (np. metformina), pacjentów należy leczyć z ostrożnością i obserwować w kierunku nasilonego działania tych leków.

#### *Leki moczopędne lub leki przeciwnadciśnieniowe o mechanizmie działania innym niż moczopędny*

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

#### *Jednoczesne podawanie z analogami wazopresyny*

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



#### *Palenie tytoniu i spożywanie alkoholu*

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tolwaptanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem Jinarc. Produktu Jinarc nie wolno stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tolwaptan przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały przenikanie tolwaptanu do mleka samic.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Jinarc jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil działań niepożądanych tolwaptanu w leczeniu ADPKD oparty jest na bazie danych klinicznych dotyczących 1444 leczonych pacjentów (961 pacjentów otrzymujących tolwaptan i 483 pacjentów otrzymujących placebo) i jest zgodny z farmakologią substancji czynnej. Działania niepożądane związane z tolwaptanem zaobserwowane w badaniach klinicznych pacjentów z ADPKD przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: polidypsja Często: odwodnienie, hipernatremia, zmniejszenie łaknienia, hiperurykemia, hiperglikemia

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia psychiczne	Często: bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często: kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, suchość w jamie ustnej Często: wzdęcie jamy brzusznej, zaparcie, niestrawność, choroba refluksowa przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często: nykturia, częstomocz, wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: zmęczenie, pragnienie Często: astenia
Badania diagnostyczne	Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zmniejszenie masy ciała Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W celu zmniejszenia ryzyka poważnego lub nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest przeprowadzanie badań krwi w celu oznaczenia aktywności transaminaz przed rozpoczęciem leczenia produktem Jinarc, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występujące działania niepożądane związane są z utratą wody. W związku z tym niezmiernie ważne jest, aby pacjenci mieli dostęp do wody i byli w stanie wypijać wystarczające ilości płynów. U pacjentów przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, aby zapobiec odwodnieniu (patrz punkt 4.4).

#### Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane zgłoszono w okresie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu tolwaptanu zatwierdzonego do stosowania w innych wskazaniach.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana: wstrząs anafilaktyczny, uogólniona wysypka

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony.

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

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

Kliniczny program opracowywania tolwaptanu w postaci tabletek do leczenia ADPKD koncentruje się na pojedynczym głównym międzynarodowym badaniu fazy III z randomizacją i kontrolą placebo, w którym u 1445 dorosłych pacjentów z ADPKD porównywano długookresowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego tolwaptanu stosowanego w schemacie dawek podzielonych (dostosowywanych w zakresie od 60 mg/dobę od 120 mg/dobę) z placebo. Łącznie na całym świecie ukończono 14 badań klinicznych dotyczących tolwaptanu stosowanego we wskazaniu ADPKD, w tym 8 badań w USA, 1 w Holandii, 3 w Japonii, 1 w Korei oraz główne międzynarodowe badanie fazy III.

Do głównego badania fazy III (TEMPO 3:4, 156-04-251) włączono pacjentów w 129 ośrodkach w obu Amerykach, Japonii, Europie i innych krajach. Zasadniczym celem tego badania była ocena długookresowej skuteczności tolwaptanu w leczeniu ADPKD na podstawie zmiany (%) całkowitej objętości nerek (TKV) u pacjentów leczonych tolwaptanem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym łącznie 1445 dorosłych pacjentów (w wieku 18-50 lat) z

potwierdzoną szybko postępującą, wczesną postacią ADPKD (spełniającą zmodyfikowane kryteria Ravine'a, o całkowitej objętości nerek  $\geq 750$  ml i szacowanym klirensie kreatyniny  $\geq 60$  ml/min) zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do przyjmowania tolwaptanu lub placebo. Pacjenci byli leczeni przez okres do 3 lat.

Grupy otrzymujące tolwaptan (N = 961) i placebo (N = 484) były dobrze dobrane względem płci, a średni wiek pacjenta wynosił 39 lat. Kryteria włączenia wskazywały pacjentów z wyjściowo potwierdzoną wczesną progresją choroby. Wyjściowo, przeciętna szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów wynosiła 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (wg wzoru CKD-EPI), przy czym u 79% pacjentów występowało nadciśnienie a średnia całkowita objętość nerek (TKV) wynosiła 1692 ml (wartość skorygowana względem wzrostu: 972 ml/m). U około 35% pacjentów stwierdzano przewlekłą chorobę nerek (PChN) w stadium 1., u 48% w stadium 2. PChN, a u 17% - w stadium 3. (na podstawie eGFR wg wzoru CKD-EPI). Kryteria te umożliwiły poszerzenie badanej populacji o pacjentów z szybką progresją choroby, jednakże analizy podgrup oparte na kryteriach stratyfikacji (wiek, TKV, GFR, albuminuria, nadciśnienie) wskazały, że obecność takich czynników ryzyka w młodszym wieku prognozuje szybszy rozwój choroby.

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

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

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

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

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

Obecnie nie są dostępne dane wskazujące, czy długotrwałe leczenie produktem Jinarc w dalszym ciągu spowalnia pogarszanie się czynności nerek i wpływa na obraz kliniczny ADPKD, włącznie z opóźnieniem wystąpienia schyłkowej fazy choroby nerek.

Nie genotypowano pacjentów w celu odróżnienia typu 1 i 2 ADPKD, w związku z czym nie wiadomo, czy skuteczność produktu Jinarc w tych podgrupach jest porównywalna.

## Dzieci i młodzież

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym tolwaptan jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach po podaniu. Bezwzględna biodostępność tolwaptanu wynosi około 56%.

Podanie tolwaptanu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło maksymalne stężenie tolwaptanu blisko dwukrotnie, jednakże wartość AUC pozostała niezmienną. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, jednakże, aby zminimalizować zbędne ryzyko zwiększenia maksymalnego narażenia, dawkę poranną należy przyjmować na czczo (patrz punkt 4.2).

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

### Metabolizm i eliminacja

Tolwaptan jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, praktycznie wyłącznie przez CYP3A. Tolwaptan jest słabym substratem CYP3A4 i nie wydaje się, aby miał jakąkolwiek aktywność hamującą.

W badaniach *in vitro* wykazano, że tolwaptan nie ma aktywności hamującej CYP3A. W osoczu, moczu i stolcu zidentyfikowano 14 metabolitów, z których wszystkie, poza jednym, są także metabolizowane przez CYP3A. Tylko metabolit związany z kwasem oksomasłowym odpowiada za więcej niż 10% łącznej radioaktywności osocza; wszystkie inne występują w stężeniu niższym niż stężenie tolwaptanu.

Metabolity tolwaptanu nie przyczyniają się do farmakologicznego działania tolwaptanu lub mają nieznaczny w nim udział; wszystkie metabolity nie wykazują też żadnego lub tylko słabe (w porównaniu z tolwaptanem) działanie antagonistyczne wobec receptorów V2 u człowieka. Końcowy okres półtrwania wynosi około 8 godzin, a stężenie tolwaptanu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte po podaniu pierwszej dawki.

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

### Liniowość

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

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

### Farmakokinetyka w populacjach szczególnych

Wiek nie wpływa istotnie na klirens tolwaptanu.

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

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Obserwowano działanie teratogenne u królików otrzymujących 1000 mg/kg/dobę (7,5-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC). Nie obserwowano działania teratogenne u królików po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę (około 1,25 – 2,65-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC).

W badaniach w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym u szczurów obserwowano opóźnione kostnienie i zmniejszenie masy urodzeniowej po podaniu dużych dawek 1000 mg/kg/dobę.

Dwa badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały wpływ na pokolenie rodzicielskie (zmniejszone przyjmowanie pożywienia i zmniejszony przyrost masy ciała, ślinotok), jednakże tolwaptan nie miał wpływu na sprawność reprodukcyjną samców ani nie wywarł żadnego wpływu na płody. W obu badaniach zaobserwowano nieprawidłowe cykle rujowe u samic.

Dawka niewywołująca obserwowalnych działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do rozrodczości u samic (100 mg/kg/dobę) była około 8 razy większa od zalecanej dawki maksymalnej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

7 lub 28 tabletek w blistrze z PVC/folii aluminiowej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1000/001-002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

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

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 30 mg tolwaptanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Jinarc jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postawiania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

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

#### *Stopniowe dostosowanie dawki*

Dawka początkowa wynosi 60 mg tolwaptanu na dobę stosowanego w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg (45 mg po przebudzeniu i przed śniadaniem oraz 15 mg 8 godzin później). Tę dawkę początkową należy zwiększyć do 90 mg tolwaptanu (w schemacie dawek podzielonych 60 mg + 30 mg) na dobę, a następnie do docelowej dawki 120 mg tolwaptanu na dobę w schemacie podzielonym (90 mg + 30 mg), jeśli jest tolerowana, z zachowaniem co najmniej tygodniowych



odstępów między kolejnymi zwiększeniami dawki. Dawkę należy zwiększać ostrożnie, aby nie dopuścić do złej tolerancji dużych dawek na skutek zbyt szybkiego zwiększania dawki leku. W zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta dawkę można zmniejszyć. Pacjent powinien stosować tolwaptan w największej tolerowanej przez siebie dawce.

Celem dostosowania dawki jest możliwie całkowite i stałe zablokowanie aktywności wazopresyny wobec nerkowego receptora  $V_2$  z jednoczesnym zachowaniem akceptowalnej równowagi płynów (patrz punkt 4.4). Zaleca się oznaczanie osmolalności moczu dla sprawdzania, czy aktywność wazopresyny jest właściwie hamowana. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie osmolalności osocza lub stężenia sodu w surowicy (aby obliczyć osmolarność osocza) i/lub masy ciała, w celu monitorowania ryzyka odwodnienia spowodowanego moczopędnym działaniem tolwaptanu w razie niewystarczającego spożycia wody przez pacjenta.

Nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Jinarc w 5. stadium przewlekłej choroby nerek, w związku z czym leczenie tolwaptanem należy przerwać, gdy niewydolność nerek osiągnie to stadium PChN.

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

Leczenie musi być wstrzymane w razie niemożności picia lub ograniczenia dostępu do wody (patrz punkt 4.4). Nie wolno przyjmować tolwaptanu razem z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5). Należy pouczyć pacjentów o konieczności wypijania wystarczającej ilości wody lub innych napojów zawierających wodę (patrz punkt 4.4).

#### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A*

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

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

#### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A*

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

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

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Podeszły wiek nie ma wpływu na stężenie tolwaptanu w osoczu. Jednakże nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u pacjentów z ADPKD w wieku powyżej 50 lat.

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Nie przeprowadzono badań klinicznych obejmujących pacjentów z klirensiem kreatyniny  $<10$  ml/min ani pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tzn. eGFR  $<20$ ) ryzyko uszkodzenia wątroby może być zwiększone; pacjentów takich należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksycznego działania na wątrobę. Dane dotyczące pacjentów ze stadium 3. PChN są bardziej ograniczone, niż w przypadku pacjentów ze stadium 1. lub 2. (patrz punkt 5.1).

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę

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

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, zwiększenie aktywności AlAT ( $>3$  x górnej granicy normy [GGN]) zaobserwowano u 4,4% (42/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 1,0% (5/484) pacjentów otrzymujących placebo, natomiast zwiększenie aktywności AspAT ( $>3$  x GGN) zaobserwowano u 3,1% (30/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 0,8% (4/484) pacjentów otrzymujących placebo. U dwóch (2/957; 0,2%) z tych pacjentów leczonych tolwaptanem i dodatkowo u trzeciego pacjenta z rozszerzonej fazy badania prowadzonej metodą otwartą stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ( $>3$  x GGN) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia TB ( $>2$  x GGN). Uszkodzenia komórek wątroby (określane jako zwiększenie aktywności AlAT  $>3$  x

GGN) zaczęły ujawniać się 3 do 14 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; takie zwiększenie aktywności było przemijające, a aktywność AlAT powracała do wartości  $<3 \times$  GGN w ciągu 1 do 4 miesięcy. Chociaż te jednoczesne wzrosty aktywności były przemijające po szybkim przerwaniu leczenia tolwaptanem, wskazują jednak na możliwość poważnego uszkodzenia wątroby. Podobne zmiany obserwowane podczas stosowania innych produktów leczniczych związane są z ryzykiem nieodwracalnego i zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby.

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

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

Jeśli przed leczeniem pacjent ma nieprawidłowe wartości AlAT, AspAT lub TB, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia (patrz niżej), stosowanie tolwaptanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyjściowych wartości tych parametrów, ale poniżej poziomu wymagającego trwałego przerwania leczenia, leczenie może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami; testy czynności wątroby należy przeprowadzać z większą częstością. Zaleca się konsultację hepatologa. Przez pierwsze 18 miesięcy leczenia produkt Jinarc można przepisywać tylko pacjentom, u których lekarz stwierdził czynność wątroby uzasadniającą dalsze leczenie.

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

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

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

Zalecane kryteria trwałego przerwania leczenia obejmują:

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

Dostęp do wody

Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz (patrz punkt 4.8). W związku z tym pacjenci muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów

(patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia. Ponadto pacjent musi wypić 1-2 szklanki płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.

#### Odwodnienie

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

#### Utrudnienie odpływu moczu

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

#### Równowaga wodno-elektrolitowa

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

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

#### Nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy

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

#### Reakcja anafilaktyczna

W okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego i uogólnionej wysypki) po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie tolwaptanu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponieważ nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3) nie wolno nigdy wznawiać leczenia po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej.

#### Laktoza

Produkt Jinarc zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą z podwyższonym stężeniem glukozy (np. ponad 300 mg/dl) może wystąpić pseudohiponatremia. Taki stan należy wykluczyć przed i podczas leczenia tolwaptanem. Tolwaptan może powodować hiperglikemię (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia tolwaptanem pacjentów z cukrzycą. W szczególności dotyczy to pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2.

#### Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

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

#### Wpływ tolwaptanu na szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR)

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę tolwaptanu

##### *Inhibitory CYP3A*

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są umiarkowanymi (np. amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, darunawir/rytonawir, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, imatynib, werapamil) lub silnymi (np. itraconazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna) inhibitorami CYP3A zwiększa narażenie na tolwaptan. Jednoczesne podawanie tolwaptanu i ketokonazolu spowodowało 440% zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i 248% zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia tolwaptanu w osoczu ( $C_{maks}$ ).

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

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

##### *Induktory CYP3A*

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

##### *Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy*

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

### *Leki moczopędne*

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

### Wpływ tolwaptanu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

#### *Substraty CYP3A*

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

#### *Substraty transporterów*

Badania *in vitro* wskazują, że tolwaptan jest substratem i konkurencyjnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Badania *in vitro* wykazały, że tolwaptan lub jego metabolit związany z kwasem oksomasłowym mogą hamować transportery OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP i OCT1.

Stężenie digoksyny w stanie stacjonarnym było zwiększone (1,3-krotne zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu [ $C_{maks}$ ] i 1,2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu [ $AUC_t$ ]) po jednoczesnym podawaniu z wielokrotnymi dawkami 60 mg tolwaptanu raz na dobę. W związku z tym pacjenci otrzymujący digoksynę lub inne substraty P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (np. dabigatran) muszą być leczeni z ostrożnością i oceniani pod kątem nasilenia działania tych produktów, jeśli stosują tolwaptan.

Statyny często stosowane podczas głównego badania fazy III dotyczącego tolwaptanu (np. rozuwastatyna i pitawastatyna) są substratami OATP1B1 lub OATP1B3, jednakże podczas głównego badania fazy III tolwaptanu stosowanego w ADPKD nie zaobserwowano różnic w profilu zdarzeń niepożądanych.

W razie jednoczesnego podawania tolwaptanu i substratów OATP1B1 i OATP1B3 (np. statyn, takich jak rozuwastatyna i pitawastatyna), substratów OAT3 (np. metotreksat, cyprofloksacyna), substratów BCRP (np. sulfasalazyna) lub substratów OCT1 (np. metformina), pacjentów należy leczyć z ostrożnością i obserwować w kierunku nasilonego działania tych leków.

#### *Leki moczopędne lub leki przeciwnadciśnieniowe o mechanizmie działania innym niż moczopędny*

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

#### *Jednoczesne podawanie z analogami wazopresyny*

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

#### *Palenie tytoniu i spożywanie alkoholu*

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tolwaptanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem Jinarc. Produktu Jinarc nie wolno stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tolwaptan przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały przenikanie tolwaptanu do mleka samic.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Jinarc jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil działań niepożądanych tolwaptanu w leczeniu ADPKD oparty jest na bazie danych klinicznych dotyczących 1444 leczonych pacjentów (961 pacjentów otrzymujących tolwaptan i 483 pacjentów otrzymujących placebo) i jest zgodny z farmakologią substancji czynnej. Działania niepożądane związane z tolwaptanem zaobserwowane w badaniach klinicznych pacjentów z ADPKD przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: polidypsja Często: odwodnienie, hipernatremia, zmniejszenie łaknienia, hiperurykemia, hiperglikemia

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia psychiczne	Często: bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często: kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, suchość w jamie ustnej Często: wzdęcie jamy brzusznej, zaparcie, niestrawność, choroba refluksowa przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często: nykturia, częstomocz, wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: zmęczenie, pragnienie Często: astenia
Badania diagnostyczne	Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zmniejszenie masy ciała Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W celu zmniejszenia ryzyka poważnego lub nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest przeprowadzanie badań krwi w celu oznaczenia aktywności transaminaz przed rozpoczęciem leczenia produktem Jinarc, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występujące działania niepożądane związane są z utratą wody. W związku z tym niezmiernie ważne jest, aby pacjenci mieli dostęp do wody i byli w stanie wypijać wystarczające ilości płynów. U pacjentów przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, aby zapobiec odwodnieniu (patrz punkt 4.4).

#### Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane zgłoszono w okresie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu tolwaptanu zatwierdzonego do stosowania w innych wskazaniach.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana: wstrząs anafilaktyczny, uogólniona wysypka



### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: **jeszcze nie przydzielona**, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**.

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

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

Kliniczny program opracowywania tolwaptanu w postaci tabletek do leczenia ADPKD koncentruje się na pojedynczym głównym międzynarodowym badaniu fazy III z randomizacją i kontrolą placebo, w którym u 1445 dorosłych pacjentów z ADPKD porównywano długookresowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego tolwaptanu stosowanego w schemacie dawek podzielonych (dostosowywanych w zakresie od 60 mg/dobę od 120 mg/dobę) z placebo. Łącznie na całym świecie ukończono 14 badań klinicznych dotyczących tolwaptanu stosowanego we wskazaniu ADPKD, w tym 8 badań w USA, 1 w Holandii, 3 w Japonii, 1 w Korei oraz główne międzynarodowe badanie fazy III.

Do głównego badania fazy III (TEMPO 3:4, 156-04-251) włączono pacjentów w 129 ośrodkach w obu Amerykach, Japonii, Europie i innych krajach. Zasadniczym celem tego badania była ocena długookresowej skuteczności tolwaptanu w leczeniu ADPKD na podstawie zmiany (%) całkowitej objętości nerek (TKV) u pacjentów leczonych tolwaptanem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym łącznie 1445 dorosłych pacjentów (w wieku 18-50 lat) z

potwierdzoną szybko postępującą, wczesną postacią ADPKD (spełniającą zmodyfikowane kryteria Ravine'a, o całkowitej objętości nerek  $\geq 750$  ml i szacowanym klirensie kreatyniny  $\geq 60$  ml/min) zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do przyjmowania tolwaptanu lub placebo. Pacjenci byli leczeni przez okres do 3 lat.

Grupy otrzymujące tolwaptan (N = 961) i placebo (N = 484) były dobrze dobrane względem płci, a średni wiek pacjenta wynosił 39 lat. Kryteria włączenia wskazywały pacjentów z wyjściowo potwierdzoną wczesną progresją choroby. Wyjściowo, przeciętna szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów wynosiła 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (wg wzoru CKD-EPI), przy czym u 79% pacjentów występowało nadciśnienie a średnia całkowita objętość nerek (TKV) wynosiła 1692 ml (wartość skorygowana względem wzrostu: 972 ml/m). U około 35% pacjentów stwierdzano przewlekłą chorobę nerek (PChN) w stadium 1., u 48% w stadium 2. PChN, a u 17% - w stadium 3. (na podstawie eGFR wg wzoru CKD-EPI). Kryteria te umożliwiły poszerzenie badanej populacji o pacjentów z szybką progresją choroby, jednakże analizy podgrup oparte na kryteriach stratyfikacji (wiek, TKV, GFR, albuminuria, nadciśnienie) wskazały, że obecność takich czynników ryzyka w młodszym wieku prognozuje szybszy rozwój choroby.

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

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

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

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

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

Obecnie nie są dostępne dane wskazujące, czy długotrwałe leczenie produktem Jinarc w dalszym ciągu spowalnia pogarszanie się czynności nerek i wpływa na obraz kliniczny ADPKD, włącznie z opóźnieniem wystąpienia schyłkowej fazy choroby nerek.

Nie genotypowano pacjentów w celu odróżnienia typu 1 i 2 ADPKD, w związku z czym nie wiadomo, czy skuteczność produktu Jinarc w tych podgrupach jest porównywalna.

## Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wełnianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym tolwaptan jest szybko wełniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach po podaniu. Bezwzględna biodostępność tolwaptanu wynosi około 56%.

Podanie tolwaptanu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło maksymalne stężenie tolwaptanu blisko dwukrotnie, jednakże wartość AUC pozostała niezmienną. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, jednakże, aby zminimalizować zbędne ryzyko zwiększenia maksymalnego narażenia, dawkę poranną należy przyjmować na czczo (patrz punkt 4.2).

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

### Metabolizm i eliminacja

Tolwaptan jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, praktycznie wyłącznie przez CYP3A. Tolwaptan jest słabym substratem CYP3A4 i nie wydaje się, aby miał jakąkolwiek aktywność hamującą.

W badaniach *in vitro* wykazano, że tolwaptan nie ma aktywności hamującej CYP3A. W osoczu, moczu i stolcu zidentyfikowano 14 metabolitów, z których wszystkie, poza jednym, są także metabolizowane przez CYP3A. Tylko metabolit związany z kwasem oksomasłowym odpowiada za więcej niż 10% łącznej radioaktywności osocza; wszystkie inne występują w stężeniu niższym niż stężenie tolwaptanu.

Metabolity tolwaptanu nie przyczyniają się do farmakologicznego działania tolwaptanu lub mają nieznaczny w nim udział; wszystkie metabolity nie wykazują też żadnego lub tylko słabe (w porównaniu z tolwaptanem) działanie antagonistyczne wobec receptorów V2 u człowieka. Końcowy okres półtrwania wynosi około 8 godzin, a stężenie tolwaptanu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte po podaniu pierwszej dawki.

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

### Liniowość

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

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

### Farmakokinetyka w populacjach szczególnych

Wiek nie wpływa istotnie na klirens tolwaptanu.

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

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z obrzękiem pochodzenia wątrobowego wartość AUC tolwaptanu u pacjentów z ciężkim (klasa C w skali Childa-Pugha) i łagodnym lub

umiarkowanym (klasy A i B w skali Childa-Pugha) zaburzeniem czynności wątroby była 3,1 i 2,3 razy większa niż u zdrowych uczestników.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Obserwowano działanie teratogenne u królików otrzymujących 1000 mg/kg/dobę (7,5-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC). Nie obserwowano działania teratogenne u królików po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę (około 1,25 – 2,65-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC).

W badaniach w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym u szczurów obserwowano opóźnione kostnienie i zmniejszenie masy urodzeniowej po podaniu dużych dawek 1000 mg/kg/dobę.

Dwa badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały wpływ na pokolenie rodzicielskie (zmniejszone przyjmowanie pożywienia i zmniejszony przyrost masy ciała, ślinotok), jednakże tolwaptan nie miał wpływu na sprawność reprodukcyjną samców ani nie wywarł żadnego wpływu na płody. W obu badaniach zaobserwowano nieprawidłowe cykle rujowe u samic.

Dawka niewywołująca obserwowalnych działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do rozrodczości u samic (100 mg/kg/dobę) była około 8 razy większa od zalecanej dawki maksymalnej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

7 lub 28 tabletek w blistrze z PVC/folii aluminiowej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1000/003-004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

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

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 15 mg tabletki

Jinarc 45 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 15 mg zawiera 15 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 45 mg zawiera 45 mg tolwaptanu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

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

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Jinarc jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

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

### *Stopniowe dostosowanie dawki*

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

Celem dostosowania dawki jest możliwie całkowite i stałe zablokowanie aktywności wazopresyny wobec nerkowego receptora V<sub>2</sub> z jednoczesnym zachowaniem akceptowalnej równowagi płynów (patrz punkt 4.4). Zaleca się oznaczanie osmolalności moczu dla sprawdzania, czy aktywność wazopresyny jest właściwie hamowana. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie osmolalności osocza lub stężenia sodu w surowicy (aby obliczyć osmolarność osocza) i/lub masy ciała, w celu monitorowania ryzyka odwodnienia spowodowanego moczopędnym działaniem tolwaptanu w razie niewystarczającego spożycia wody przez pacjenta.

Nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Jinarc w 5. stadium przewlekłej choroby nerek, w związku z czym leczenie tolwaptanem należy przerwać, gdy niewydolność nerek osiągnie to stadium PChN.

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

Leczenie musi być wstrzymane w razie niemożności picia lub ograniczenia dostępu do wody (patrz punkt 4.4). Nie wolno przyjmować tolwaptanu razem z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5). Należy pouczyć pacjentów o konieczności wypijania wystarczającej ilości wody lub innych napojów zawierających wodę (patrz punkt 4.4).

### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A*

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

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

### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A*

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

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

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Podeszły wiek nie ma wpływu na stężenie tolwaptanu w osoczu. Jednakże nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u pacjentów z ADPKD w wieku powyżej 50 lat.

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Nie przeprowadzono badań klinicznych obejmujących pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min ani pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tzn. eGFR <20) ryzyko uszkodzenia wątroby może być zwiększone; pacjentów takich należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksycznego działania na wątrobę. Dane dotyczące pacjentów ze stadium 3. PChN są bardziej ograniczone, niż w przypadku pacjentów ze stadium 1. lub 2. (patrz punkt 5.1).

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę

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

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, zwiększenie aktywności AlAT (>3 x górnej granicy normy [GGN]) zaobserwowano u 4,4% (42/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 1,0% (5/484) pacjentów otrzymujących placebo, natomiast zwiększenie aktywności AspAT (>3 x GGN)



zaobserwowano u 3,1% (30/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 0,8% (4/484) pacjentów otrzymujących placebo. U dwóch (2/957; 0,2%) z tych pacjentów leczonych tolwaptanem i dodatkowo u trzeciego pacjenta z rozszerzonej fazy badania prowadzonej metodą otwartą stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ( $>3 \times \text{GGN}$ ) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia TB ( $>2 \times \text{GGN}$ ). Uszkodzenia komórek wątroby (określane jako zwiększenie aktywności AlAT  $>3 \times \text{GGN}$ ) zaczęły ujawniać się 3 do 14 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; takie zwiększenie aktywności było przemijające, a aktywność AlAT powracała do wartości  $<3 \times \text{GGN}$  w ciągu 1 do 4 miesięcy. Chociaż te jednoczesne wzrosty aktywności były przemijające po szybkim przerwaniu leczenia tolwaptanem, wskazują jednak na możliwość poważnego uszkodzenia wątroby. Podobne zmiany obserwowane podczas stosowania innych produktów leczniczych związane są z ryzykiem nieodwracalnego i zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby.

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

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

Jeśli przed leczeniem pacjent ma nieprawidłowe wartości AlAT, AspAT lub TB, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia (patrz niżej), stosowanie tolwaptanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyjściowych wartości tych parametrów, ale poniżej poziomu wymagającego trwałego przerwania leczenia, leczenie może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami; testy czynności wątroby należy przeprowadzać z większą częstością. Zaleca się konsultację hepatologa. Przez pierwsze 18 miesięcy leczenia produkt Jinarc można przepisywać tylko pacjentom, u których lekarz stwierdził czynność wątroby uzasadniającą dalsze leczenie.

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

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

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

Zalecane kryteria trwałego przerwania leczenia obejmują:

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

### Dostęp do wody

Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz (patrz punkt 4.8). W związku z tym pacjenci muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia. Ponadto pacjent musi wypić 1-2 szklanki płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.

### Odwodnienie

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

### Utrudnienie odpływu moczu

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

### Równowaga wodno-elektrolitowa

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

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

### Nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy

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

### Reakcja anafilaktyczna

W okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego i uogólnionej wysypki) po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie tolwaptanu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponieważ nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3) nie wolno nigdy wznawiać leczenia po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej.

### Laktoza

Produkt Jinarc zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

### Cukrzyca

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

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

#### Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

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

#### Wpływ tolwaptanu na szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR)

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę tolwaptanu

##### *Inhibitory CYP3A*

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są umiarkowanymi (np. amprenawir, apremitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, darunawir/rytonawir, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, imatynib, werapamil) lub silnymi (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna) inhibitorami CYP3A zwiększa narażenie na tolwaptan. Jednoczesne podawanie tolwaptanu i ketokonazolu spowodowało 440% zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i 248% zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia tolwaptanu w osoczu ( $C_{maks}$ ).

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

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

##### *Induktory CYP3A*

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

##### *Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy*

Nie ma danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania tolwaptanu i hipertonicznego roztworu soli, doustnych preparatów zawierających sól oraz produktów leczniczych, które zwiększają stężenie sodu w surowicy. Produkty lecznicze o dużej zawartości sodu, takie jak musujące produkty przeciwbólowe i niektóre produkty zawierające sól stosowane w leczeniu niestrawności, mogą również zwiększać stężenie sodu w surowicy. Jednoczesne stosowanie

tolwaptanu z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy może zwiększać ryzyko wystąpienia hipernatremii (patrz punkt 4.4) i w związku z tym nie jest zalecane.

#### *Leki moczopędne*

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

#### Wpływ tolwaptanu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

##### *Substraty CYP3A*

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

##### *Substraty transporterów*

Badania *in vitro* wskazują, że tolwaptan jest substratem i konkurencyjnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Badania *in vitro* wykazały, że tolwaptan lub jego metabolit związany z kwasem oksomasłowym mogą hamować transportery OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP i OCT1.

Stężenie digoksyny w stanie stacjonarnym było zwiększone (1,3-krotne zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu [ $C_{maks}$ ] i 1,2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu [ $AUC_t$ ]) po jednoczesnym podawaniu z wielokrotnymi dawkami 60 mg tolwaptanu raz na dobę. W związku z tym pacjenci otrzymujący digoksynę lub inne substraty P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (np. dabigatran) muszą być leczeni z ostrożnością i oceniani pod kątem nasilenia działania tych produktów, jeśli stosują tolwaptan.

Statyny często stosowane podczas głównego badania fazy III dotyczącego tolwaptanu (np. rozuwastatyna i pitawastatyna) są substratami OATP1B1 lub OATP1B3, jednakże podczas głównego badania fazy III tolwaptanu stosowanego w ADPKD nie zaobserwowano różnic w profilu zdarzeń niepożądanych.

W razie jednoczesnego podawania tolwaptanu i substratów OATP1B1 i OATP1B3 (np. statyn, takich jak rozuwastatyna i pitawastatyna), substratów OAT3 (np. metotreksat, cyprofloksacyna), substratów BCRP (np. sulfasalazyna) lub substratów OCT1 (np. metformina), pacjentów należy leczyć z ostrożnością i obserwować w kierunku nasilonego działania tych leków.

##### *Leki moczopędne lub leki przeciwnadciśnieniowe o mechanizmie działania innym niż moczopędny*

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

##### *Jednoczesne podawanie z analogami wazopresyny*

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

#### *Palenie tytoniu i spożywanie alkoholu*

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tolwaptanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem Jinarc. Produktu Jinarc nie wolno stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tolwaptan przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały przenikanie tolwaptanu do mleka samic.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Jinarc jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil działań niepożądanych tolwaptanu w leczeniu ADPKD oparty jest na bazie danych klinicznych dotyczących 1444 leczonych pacjentów (961 pacjentów otrzymujących tolwaptan i 483 pacjentów otrzymujących placebo) i jest zgodny z farmakologią substancji czynnej. Działania niepożądane związane z tolwaptanem zaobserwowane w badaniach klinicznych pacjentów z ADPKD przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: polidypsja Często: odwodnienie, hipernatremia, zmniejszenie łaknienia, hiperurykemia, hiperglikemia

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia psychiczne	Często: bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często: kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, suchość w jamie ustnej Często: wzdęcie jamy brzusznej, zaparcie, niestrawność, choroba refluksowa przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często: nykturia, częstomocz, wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: zmęczenie, pragnienie Często: astenia
Badania diagnostyczne	Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zmniejszenie masy ciała Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W celu zmniejszenia ryzyka poważnego lub nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest przeprowadzanie badań krwi w celu oznaczenia aktywności transaminaz przed rozpoczęciem leczenia produktem Jinarc, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występujące działania niepożądane związane są z utratą wody. W związku z tym niezmiernie ważne jest, aby pacjenci mieli dostęp do wody i byli w stanie wypijać wystarczające ilości płynów. U pacjentów przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, aby zapobiec odwodnieniu (patrz punkt 4.4).

#### Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane zgłoszono w okresie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu tolwaptanu zatwierdzonego do stosowania w innych wskazaniach.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana: wstrząs anafilaktyczny, uogólniona wysypka

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony.

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

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

Kliniczny program opracowywania tolwaptanu w postaci tabletek do leczenia ADPKD koncentruje się na pojedynczym głównym międzynarodowym badaniu fazy III z randomizacją i kontrolą placebo, w którym u 1445 dorosłych pacjentów z ADPKD porównywano długookresowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego tolwaptanu stosowanego w schemacie dawek podzielonych (dostosowywanych w zakresie od 60 mg/dobę od 120 mg/dobę) z placebo. Łącznie na całym świecie ukończono 14 badań klinicznych dotyczących tolwaptanu stosowanego we wskazaniu ADPKD, w tym 8 badań w USA, 1 w Holandii, 3 w Japonii, 1 w Korei oraz główne międzynarodowe badanie fazy III.

Do głównego badania fazy III (TEMPO 3:4, 156-04-251) włączono pacjentów w 129 ośrodkach w obu Amerykach, Japonii, Europie i innych krajach. Zasadniczym celem tego badania była ocena długookresowej skuteczności tolwaptanu w leczeniu ADPKD na podstawie zmiany (%) całkowitej objętości nerek (TKV) u pacjentów leczonych tolwaptanem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym łącznie 1445 dorosłych pacjentów (w wieku 18-50 lat) z

potwierdzoną szybko postępującą, wczesną postacią ADPKD (spełniającą zmodyfikowane kryteria Ravine'a, o całkowitej objętości nerek  $\geq 750$  ml i szacowanym klirensie kreatyniny  $\geq 60$  ml/min) zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do przyjmowania tolwaptanu lub placebo. Pacjenci byli leczeni przez okres do 3 lat.

Grupy otrzymujące tolwaptan (N = 961) i placebo (N = 484) były dobrze dobrane względem płci, a średni wiek pacjenta wynosił 39 lat. Kryteria włączenia wskazywały pacjentów z wyjściowo potwierdzoną wczesną progresją choroby. Wyjściowo, przeciętna szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów wynosiła 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (wg wzoru CKD-EPI), przy czym u 79% pacjentów występowało nadciśnienie a średnia całkowita objętość nerek (TKV) wynosiła 1692 ml (wartość skorygowana względem wzrostu: 972 ml/m). U około 35% pacjentów stwierdzano przewlekłą chorobę nerek (PChN) w stadium 1., u 48% w stadium 2. PChN, a u 17% - w stadium 3. (na podstawie eGFR wg wzoru CKD-EPI). Kryteria te umożliwiły poszerzenie badanej populacji o pacjentów z szybką progresją choroby, jednakże analizy podgrup oparte na kryteriach stratyfikacji (wiek, TKV, GFR, albuminuria, nadciśnienie) wskazały, że obecność takich czynników ryzyka w młodszym wieku prognozuje szybszy rozwój choroby.

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

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

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

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

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

Obecnie nie są dostępne dane wskazujące, czy długotrwałe leczenie produktem Jinarc w dalszym ciągu spowalnia pogarszanie się czynności nerek i wpływa na obraz kliniczny ADPKD, włącznie z opóźnieniem wystąpienia schyłkowej fazy choroby nerek.

Nie genotypowano pacjentów w celu odróżnienia typu 1 i 2 ADPKD, w związku z czym nie wiadomo, czy skuteczność produktu Jinarc w tych podgrupach jest porównywalna.



## Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym tolwaptan jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach po podaniu. Bezwzględna biodostępność tolwaptanu wynosi około 56%.

Podanie tolwaptanu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło maksymalne stężenie tolwaptanu blisko dwukrotnie, jednakże wartość AUC pozostała niezmienną. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, jednakże, aby zminimalizować zbędne ryzyko zwiększenia maksymalnego narażenia, dawkę poranną należy przyjmować na czczo (patrz punkt 4.2).

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

### Metabolizm i eliminacja

Tolwaptan jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, praktycznie wyłącznie przez CYP3A. Tolwaptan jest słabym substratem CYP3A4 i nie wydaje się, aby miał jakąkolwiek aktywność hamującą.

W badaniach *in vitro* wykazano, że tolwaptan nie ma aktywności hamującej CYP3A. W osoczu, moczu i stolcu zidentyfikowano 14 metabolitów, z których wszystkie, poza jednym, są także metabolizowane przez CYP3A. Tylko metabolit związany z kwasem oksomasłowym odpowiada za więcej niż 10% łącznej radioaktywności osocza; wszystkie inne występują w stężeniu niższym niż stężenie tolwaptanu.

Metabolity tolwaptanu nie przyczyniają się do farmakologicznego działania tolwaptanu lub mają nieznaczny w nim udział; wszystkie metabolity nie wykazują też żadnego lub tylko słabe (w porównaniu z tolwaptanem) działanie antagonistyczne wobec receptorów V2 u człowieka. Końcowy okres półtrwania wynosi około 8 godzin, a stężenie tolwaptanu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte po podaniu pierwszej dawki.

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

### Liniowość

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

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

### Farmakokinetyka w populacjach szczególnych

Wiek nie wpływa istotnie na klirens tolwaptanu.

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

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Obserwowano działanie teratogenne u królików otrzymujących 1000 mg/kg/dobę (7,5-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC). Nie obserwowano działania teratogennego u królików po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę (około 1,25 – 2,65-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC).

W badaniach w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym u szczurów obserwowano opóźnione kostnienie i zmniejszenie masy urodzeniowej po podaniu dużych dawek 1000 mg/kg/dobę.

Dwa badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały wpływ na pokolenie rodzicielskie (zmniejszone przyjmowanie pożywienia i zmniejszony przyrost masy ciała, ślinotok), jednakże tolwaptan nie miał wpływu na sprawność reprodukcyjną samców ani nie wywarł żadnego wpływu na płody. W obu badaniach zaobserwowano nieprawidłowe cykle rujowe u samic.

Dawka niewywołująca obserwowalnych działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do rozrodczości u samic (100 mg/kg/dobę) była około 8 razy większa od zalecanej dawki maksymalnej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

14 tabletek w 1 blisterze z PVC/folii aluminiowej w tekturowym portfeliku, zawierającym 7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg  
28 tabletek w 2 blisterach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym portfeliku, zawierających po 7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg  
56 tabletek w 4 blisterach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym portfeliku, zawierających po 7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1000/005-007

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

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

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 60 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 60 mg zawiera 60 mg tolwaptanu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

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

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Jinarc jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postawania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

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

### *Stopniowe dostosowanie dawki*

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

Celem dostosowania dawki jest możliwie całkowite i stałe zablokowanie aktywności wazopresyny wobec nerkowego receptora V<sub>2</sub> z jednoczesnym zachowaniem akceptowalnej równowagi płynów (patrz punkt 4.4). Zaleca się oznaczanie osmolalności moczu dla sprawdzania, czy aktywność wazopresyny jest właściwie hamowana. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie osmolalności osocza lub stężenia sodu w surowicy (aby obliczyć osmolarność osocza) i/lub masy ciała, w celu monitorowania ryzyka odwodnienia spowodowanego moczopędnym działaniem tolwaptanu w razie niewystarczającego spożycia wody przez pacjenta.

Nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Jinarc w 5. stadium przewlekłej choroby nerek, w związku z czym leczenie tolwaptanem należy przerwać, gdy niewydolność nerek osiągnie to stadium PChN.

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

Leczenie musi być wstrzymane w razie niemożności picia lub ograniczenia dostępu do wody (patrz punkt 4.4). Nie wolno przyjmować tolwaptanu razem z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5). Należy pouczyć pacjentów o konieczności wypijania wystarczającej ilości wody lub innych napojów zawierających wodę (patrz punkt 4.4).

### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A*

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

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

### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A*

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

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

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Podeszły wiek nie ma wpływu na stężenie tolwaptanu w osoczu. Jednakże nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u pacjentów z ADPKD w wieku powyżej 50 lat.

### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Nie przeprowadzono badań klinicznych obejmujących pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min ani pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tzn. eGFR <20) ryzyko uszkodzenia wątroby może być zwiększone; pacjentów takich należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksycznego działania na wątrobę. Dane dotyczące pacjentów ze stadium 3. PChN są bardziej ograniczone, niż w przypadku pacjentów ze stadium 1. lub 2. (patrz punkt 5.1).

### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

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

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

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

### *Dzieci i młodzież*

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

### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.

## **4.3 Przeciwwskazania**

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

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę

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

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, zwiększenie aktywności AlAT (>3 x górnej granicy normy [GGN]) zaobserwowano u 4,4% (42/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 1,0% (5/484) pacjentów otrzymujących placebo, natomiast zwiększenie aktywności AspAT (>3 x GGN)

zaobserwowano u 3,1% (30/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 0,8% (4/484) pacjentów otrzymujących placebo. U dwóch (2/957; 0,2%) z tych pacjentów leczonych tolwaptanem i dodatkowo u trzeciego pacjenta z rozszerzonej fazy badania prowadzonej metodą otwartą stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ( $>3 \times \text{GGN}$ ) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia TB ( $>2 \times \text{GGN}$ ). Uszkodzenia komórek wątroby (określane jako zwiększenie aktywności AlAT  $>3 \times \text{GGN}$ ) zaczęły ujawniać się 3 do 14 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; takie zwiększenie aktywności było przemijające, a aktywność AlAT powracała do wartości  $<3 \times \text{GGN}$  w ciągu 1 do 4 miesięcy. Chociaż te jednoczesne wzrosty aktywności były przemijające po szybkim przerwaniu leczenia tolwaptanem, wskazują jednak na możliwość poważnego uszkodzenia wątroby. Podobne zmiany obserwowane podczas stosowania innych produktów leczniczych związane są z ryzykiem nieodwracalnego i zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby.

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

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

Jeśli przed leczeniem pacjent ma nieprawidłowe wartości AlAT, AspAT lub TB, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia (patrz niżej), stosowanie tolwaptanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyjściowych wartości tych parametrów, ale poniżej poziomu wymagającego trwałego przerwania leczenia, leczenie może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami; testy czynności wątroby należy przeprowadzać z większą częstością. Zaleca się konsultację hepatologa. Przez pierwsze 18 miesięcy leczenia produkt Jinarc można przepisywać tylko pacjentom, u których lekarz stwierdził czynność wątroby uzasadniającą dalsze leczenie.

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

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

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

Zalecane kryteria trwałego przerwania leczenia obejmują:

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

### Dostęp do wody

Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz (patrz punkt 4.8). W związku z tym pacjenci muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia. Ponadto pacjent musi wypić 1-2 szklanki płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.

### Odwodnienie

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

### Utrudnienie odpływu moczu

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

### Równowaga wodno-elektrolitowa

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

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

### Nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy

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

### Reakcja anafilaktyczna

W okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego i uogólnionej wysypki) po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie tolwaptanu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponieważ nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3) nie wolno nigdy wznawiać leczenia po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej.

### Laktoza

Produkt Jinarc zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

### Cukrzyca

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



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

#### Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

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

#### Wpływ tolwaptanu na szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR)

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę tolwaptanu

##### *Inhibitory CYP3A*

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są umiarkowanymi (np. amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, darunawir/rytonawir, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, imatynib, werapamil) lub silnymi (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna) inhibitorami CYP3A zwiększa narażenie na tolwaptan. Jednoczesne podawanie tolwaptanu i ketokonazolu spowodowało 440% zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i 248% zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia tolwaptanu w osoczu ( $C_{maks}$ ).

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

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

##### *Induktory CYP3A*

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

##### *Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy*

Nie ma danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania tolwaptanu i hipertonicznego roztworu soli, doustnych preparatów zawierających sól oraz produktów leczniczych, które zwiększają stężenie sodu w surowicy. Produkty lecznicze o dużej zawartości sodu, takie jak musujące produkty przeciwbólowe i niektóre produkty zawierające sól stosowane w leczeniu niestrawności, mogą również zwiększać stężenie sodu w surowicy. Jednoczesne stosowanie

tolwaptanu z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy może zwiększać ryzyko wystąpienia hipernatemii (patrz punkt 4.4) i w związku z tym nie jest zalecane.

#### *Leki moczopędne*

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

#### Wpływ tolwaptanu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

##### *Substraty CYP3A*

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

##### *Substraty transporterów*

Badania *in vitro* wskazują, że tolwaptan jest substratem i konkurencyjnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Badania *in vitro* wykazały, że tolwaptan lub jego metabolit związany z kwasem oksomasłowym mogą hamować transportery OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP i OCT1.

Stężenie digoksyny w stanie stacjonarnym było zwiększone (1,3-krotne zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu [ $C_{maks}$ ] i 1,2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu [ $AUC_t$ ]) po jednoczesnym podawaniu z wielokrotnymi dawkami 60 mg tolwaptanu raz na dobę. W związku z tym pacjenci otrzymujący digoksynę lub inne substraty P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (np. dabigatran) muszą być leczeni z ostrożnością i oceniani pod kątem nasilenia działania tych produktów, jeśli stosują tolwaptan.

Statyny często stosowane podczas głównego badania fazy III dotyczącego tolwaptanu (np. rozuwastatyna i pitawastatyna) są substratami OATP1B1 lub OATP1B3, jednakże podczas głównego badania fazy III tolwaptanu stosowanego w ADPKD nie zaobserwowano różnic w profilu zdarzeń niepożądanych.

W razie jednoczesnego podawania tolwaptanu i substratów OATP1B1 i OATP1B3 (np. statyn, takich jak rozuwastatyna i pitawastatyna), substratów OAT3 (np. metotreksat, cyprofloksacyna), substratów BCRP (np. sulfasalazyna) lub substratów OCT1 (np. metformina), pacjentów należy leczyć z ostrożnością i obserwować w kierunku nasilonego działania tych leków.

##### *Leki moczopędne lub leki przeciwnadciśnieniowe o mechanizmie działania innym niż moczopędny*

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

##### *Jednoczesne podawanie z analogami wazopresyny*

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

#### *Palenie tytoniu i spożywanie alkoholu*

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tolwaptanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem Jinarc. Produktu Jinarc nie wolno stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tolwaptan przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały przenikanie tolwaptanu do mleka samic.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Jinarc jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil działań niepożądanych tolwaptanu w leczeniu ADPKD oparty jest na bazie danych klinicznych dotyczących 1444 leczonych pacjentów (961 pacjentów otrzymujących tolwaptan i 483 pacjentów otrzymujących placebo) i jest zgodny z farmakologią substancji czynnej. Działania niepożądane związane z tolwaptanem zaobserwowane w badaniach klinicznych pacjentów z ADPKD przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: polidypsja Często: odwodnienie, hipernatremia, zmniejszenie łaknienia, hiperurykemia, hiperglikemia

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia psychiczne	Często: bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często: kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, suchość w jamie ustnej Często: wzdęcie jamy brzusznej, zaparcie, niestrawność, choroba refluksowa przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często: nykturia, częstomocz, wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: zmęczenie, pragnienie Często: astenia
Badania diagnostyczne	Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zmniejszenie masy ciała Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W celu zmniejszenia ryzyka poważnego lub nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest przeprowadzanie badań krwi w celu oznaczenia aktywności transaminaz przed rozpoczęciem leczenia produktem Jinarc, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występujące działania niepożądane związane są z utratą wody. W związku z tym niezmiernie ważne jest, aby pacjenci mieli dostęp do wody i byli w stanie wypijać wystarczające ilości płynów. U pacjentów przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, aby zapobiec odwodnieniu (patrz punkt 4.4).

#### Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane zgłoszono w okresie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu tolwaptanu zatwierdzonego do stosowania w innych wskazaniach.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana: wstrząs anafilaktyczny, uogólniona wysypka

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: **jeszcze nie przydzielona**, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**.

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

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

Kliniczny program opracowywania tolwaptanu w postaci tabletek do leczenia ADPKD koncentruje się na pojedynczym głównym międzynarodowym badaniu fazy III z randomizacją i kontrolą placebo, w którym u 1445 dorosłych pacjentów z ADPKD porównywano długookresowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego tolwaptanu stosowanego w schemacie dawek podzielonych (dostosowywanych w zakresie od 60 mg/dobę od 120 mg/dobę) z placebo. Łącznie na całym świecie ukończono 14 badań klinicznych dotyczących tolwaptanu stosowanego we wskazaniu ADPKD, w tym 8 badań w USA, 1 w Holandii, 3 w Japonii, 1 w Korei oraz główne międzynarodowe badanie fazy III.

Do głównego badania fazy III (TEMPO 3:4, 156-04-251) włączono pacjentów w 129 ośrodkach w obu Amerykach, Japonii, Europie i innych krajach. Zasadniczym celem tego badania była ocena długookresowej skuteczności tolwaptanu w leczeniu ADPKD na podstawie zmiany (%) całkowitej objętości nerek (TKV) u pacjentów leczonych tolwaptanem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym łącznie 1445 dorosłych pacjentów (w wieku 18-50 lat) z

potwierdzoną szybko postępującą, wczesną postacią ADPKD (spełniającą zmodyfikowane kryteria Ravine'a, o całkowitej objętości nerek  $\geq 750$  ml i szacowanym klirensie kreatyniny  $\geq 60$  ml/min) zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do przyjmowania tolwaptanu lub placebo. Pacjenci byli leczeni przez okres do 3 lat.

Grupy otrzymujące tolwaptan (N = 961) i placebo (N = 484) były dobrze dobrane względem płci, a średni wiek pacjenta wynosił 39 lat. Kryteria włączenia wskazywały pacjentów z wyjściowo potwierdzoną wczesną progresją choroby. Wyjściowo, przeciętna szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów wynosiła 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (wg wzoru CKD-EPI), przy czym u 79% pacjentów występowało nadciśnienie a średnia całkowita objętość nerek (TKV) wynosiła 1692 ml (wartość skorygowana względem wzrostu: 972 ml/m). U około 35% pacjentów stwierdzano przewlekłą chorobę nerek (PChN) w stadium 1., u 48% w stadium 2. PChN, a u 17% - w stadium 3. (na podstawie eGFR wg wzoru CKD-EPI). Kryteria te umożliwiły poszerzenie badanej populacji o pacjentów z szybką progresją choroby, jednakże analizy podgrup oparte na kryteriach stratyfikacji (wiek, TKV, GFR, albuminuria, nadciśnienie) wskazały, że obecność takich czynników ryzyka w młodszym wieku prognozuje szybszy rozwój choroby.

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

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

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

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

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

Obecnie nie są dostępne dane wskazujące, czy długotrwałe leczenie produktem Jinarc w dalszym ciągu spowalnia pogarszanie się czynności nerek i wpływa na obraz kliniczny ADPKD, włącznie z opóźnieniem wystąpienia schyłkowej fazy choroby nerek.

Nie genotypowano pacjentów w celu odróżnienia typu 1 i 2 ADPKD, w związku z czym nie wiadomo, czy skuteczność produktu Jinarc w tych podgrupach jest porównywalna.

## Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym tolwaptan jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach po podaniu. Bezwzględna biodostępność tolwaptanu wynosi około 56%.

Podanie tolwaptanu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło maksymalne stężenie tolwaptanu blisko dwukrotnie, jednakże wartość AUC pozostała niezmienną. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, jednakże, aby zminimalizować zbędne ryzyko zwiększenia maksymalnego narażenia, dawkę poranną należy przyjmować na czczo (patrz punkt 4.2).

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

### Metabolizm i eliminacja

Tolwaptan jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, praktycznie wyłącznie przez CYP3A. Tolwaptan jest słabym substratem CYP3A4 i nie wydaje się, aby miał jakąkolwiek aktywność hamującą.

W badaniach *in vitro* wykazano, że tolwaptan nie ma aktywności hamującej CYP3A. W osoczu, moczu i stolcu zidentyfikowano 14 metabolitów, z których wszystkie, poza jednym, są także metabolizowane przez CYP3A. Tylko metabolit związany z kwasem oksomasłowym odpowiada za więcej niż 10% łącznej radioaktywności osocza; wszystkie inne występują w stężeniu niższym niż stężenie tolwaptanu.

Metabolity tolwaptanu nie przyczyniają się do farmakologicznego działania tolwaptanu lub mają nieznaczny w nim udział; wszystkie metabolity nie wykazują też żadnego lub tylko słabe (w porównaniu z tolwaptanem) działanie antagonistyczne wobec receptorów V2 u człowieka. Końcowy okres półtrwania wynosi około 8 godzin, a stężenie tolwaptanu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte po podaniu pierwszej dawki.

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

### Liniowość

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

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

### Farmakokinetyka w populacjach szczególnych

Wiek nie wpływa istotnie na klirens tolwaptanu.

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

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Obserwowano działanie teratogenne u królików otrzymujących 1000 mg/kg/dobę (7,5-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC). Nie obserwowano działania teratogenne u królików po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę (około 1,25 – 2,65-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC).

W badaniach w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym u szczurów obserwowano opóźnione kostnienie i zmniejszenie masy urodzeniowej po podaniu dużych dawek 1000 mg/kg/dobę.

Dwa badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały wpływ na pokolenie rodzicielskie (zmniejszone przyjmowanie pożywienia i zmniejszony przyrost masy ciała, ślinotok), jednakże tolwaptan nie miał wpływu na sprawność reprodukcyjną samców ani nie wywarł żadnego wpływu na płody. W obu badaniach zaobserwowano nieprawidłowe cykle rujowe u samic.

Dawka niewywołująca obserwowalnych działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do rozrodczości u samic (100 mg/kg/dobę) była około 8 razy większa od zalecanej dawki maksymalnej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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



Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1000/008-010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

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

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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 90 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu.

Każda tabletki 90 mg zawiera 90 mg tolwaptanu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

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

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

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Jinarc jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia postawiania torbieli i progresji upośledzenia czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 3. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

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

*Stopniowe dostosowanie dawki*

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

Celem dostosowania dawki jest możliwe całkowite i stałe zablokowanie aktywności wazopresyny wobec nerkowego receptora V<sub>2</sub> z jednoczesnym zachowaniem akceptowalnej równowagi płynów (patrz punkt 4.4). Zaleca się oznaczanie osmolalności moczu dla sprawdzania, czy aktywność wazopresyny jest właściwie hamowana. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie osmolalności osocza lub stężenia sodu w surowicy (aby obliczyć osmolarność osocza) i/lub masy ciała, w celu monitorowania ryzyka odwodnienia spowodowanego moczopędnym działaniem tolwaptanu w razie niewystarczającego spożycia wody przez pacjenta.

Nie zbadano wystarczająco bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Jinarc w 5. stadium przewlekłej choroby nerek, w związku z czym leczenie tolwaptanem należy przerwać, gdy niewydolność nerek osiągnie to stadium PChN.

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

Leczenie musi być wstrzymane w razie niemożności picia lub ograniczenia dostępu do wody (patrz punkt 4.4). Nie wolno przyjmować tolwaptanu razem z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5). Należy pouczyć pacjentów o konieczności wypijania wystarczającej ilości wody lub innych napojów zawierających wodę (patrz punkt 4.4).

#### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A*

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

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

#### *Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A*

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

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

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Podeszły wiek nie ma wpływu na stężenie tolwaptanu w osoczu. Jednakże nie określono dotychczas skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u pacjentów z ADPKD w wieku powyżej 50 lat.

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Nie przeprowadzono badań klinicznych obejmujących pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min ani pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tzn. eGFR <20) ryzyko uszkodzenia wątroby może być zwiększone; pacjentów takich należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksycznego działania na wątrobę. Dane dotyczące pacjentów ze stadium 3. PChN są bardziej ograniczone, niż w przypadku pacjentów ze stadium 1. lub 2. (patrz punkt 5.1).

#### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby*

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę

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

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, zwiększenie aktywności AlAT (>3 x górnej granicy normy [GGN]) zaobserwowano u 4,4% (42/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 1,0% (5/484) pacjentów otrzymujących placebo, natomiast zwiększenie aktywności AspAT (>3 x GGN)

zaobserwowano u 3,1% (30/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 0,8% (4/484) pacjentów otrzymujących placebo. U dwóch (2/957; 0,2%) z tych pacjentów leczonych tolwaptanem i dodatkowo u trzeciego pacjenta z rozszerzonej fazy badania prowadzonej metodą otwartą stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ( $>3 \times \text{GGN}$ ) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia TB ( $>2 \times \text{GGN}$ ). Uszkodzenia komórek wątroby (określane jako zwiększenie aktywności AlAT  $>3 \times \text{GGN}$ ) zaczęły ujawniać się 3 do 14 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; takie zwiększenie aktywności było przemijające, a aktywność AlAT powracała do wartości  $<3 \times \text{GGN}$  w ciągu 1 do 4 miesięcy. Chociaż te jednoczesne wzrosty aktywności były przemijające po szybkim przerwaniu leczenia tolwaptanem, wskazują jednak na możliwość poważnego uszkodzenia wątroby. Podobne zmiany obserwowane podczas stosowania innych produktów leczniczych związane są z ryzykiem nieodwracalnego i zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby.

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

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

Jeśli przed leczeniem pacjent ma nieprawidłowe wartości AlAT, AspAT lub TB, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia (patrz niżej), stosowanie tolwaptanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyjściowych wartości tych parametrów, ale poniżej poziomu wymagającego trwałego przerwania leczenia, leczenie może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami; testy czynności wątroby należy przeprowadzać z większą częstością. Zaleca się konsultację hepatologa. Przez pierwsze 18 miesięcy leczenia produkt Jinarc można przepisywać tylko pacjentom, u których lekarz stwierdził czynność wątroby uzasadniającą dalsze leczenie.

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

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

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

Zalecane kryteria trwałego przerwania leczenia obejmują:

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

### Dostęp do wody

Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz (patrz punkt 4.8). W związku z tym pacjenci muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów (patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia. Ponadto pacjent musi wypić 1-2 szklanki płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyn w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.

### Odwodnienie

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

### Utrudnienie odpływu moczu

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

### Równowaga wodno-elektrolitowa

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

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

### Nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy

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

### Reakcja anafilaktyczna

W okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego i uogólnionej wysypki) po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie tolwaptanu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponieważ nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3) nie wolno nigdy wznawiać leczenia po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej.

### Laktoza

Produkt Jinarc zawiera laktozę, jako substancję pomocniczą. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zespołami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp czy zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

### Cukrzyca

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

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

#### Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

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

#### Wpływ tolwaptanu na szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR)

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę tolwaptanu

##### *Inhibitory CYP3A*

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są umiarkowanymi (np. amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, darunawir/rytonawir, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, imatynib, werapamil) lub silnymi (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna) inhibitorami CYP3A zwiększa narażenie na tolwaptan. Jednoczesne podawanie tolwaptanu i ketokonazolu spowodowało 440% zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i 248% zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia tolwaptanu w osoczu ( $C_{maks}$ ).

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

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

##### *Induktory CYP3A*

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

##### *Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy*

Nie ma danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania tolwaptanu i hipertonicznego roztworu soli, doustnych preparatów zawierających sól oraz produktów leczniczych, które zwiększają stężenie sodu w surowicy. Produkty lecznicze o dużej zawartości sodu, takie jak musujące produkty przeciwbólowe i niektóre produkty zawierające sól stosowane w leczeniu niestrawności, mogą również zwiększać stężenie sodu w surowicy. Jednoczesne stosowanie

tolwaptanu z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy może zwiększać ryzyko wystąpienia hipernatremii (patrz punkt 4.4) i w związku z tym nie jest zalecane.

#### *Leki moczopędne*

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

#### Wpływ tolwaptanu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

##### *Substraty CYP3A*

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

##### *Substraty transporterów*

Badania *in vitro* wskazują, że tolwaptan jest substratem i konkurencyjnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Badania *in vitro* wykazały, że tolwaptan lub jego metabolit związany z kwasem oksomasłowym mogą hamować transportery OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP i OCT1.

Stężenie digoksyny w stanie stacjonarnym było zwiększone (1,3-krotne zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu [ $C_{maks}$ ] i 1,2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu [ $AUC_t$ ]) po jednoczesnym podawaniu z wielokrotnymi dawkami 60 mg tolwaptanu raz na dobę. W związku z tym pacjenci otrzymujący digoksynę lub inne substraty P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (np. dabigatran) muszą być leczeni z ostrożnością i oceniani pod kątem nasilenia działania tych produktów, jeśli stosują tolwaptan.

Statyny często stosowane podczas głównego badania fazy III dotyczącego tolwaptanu (np. rozuwastatyna i pitawastatyna) są substratami OATP1B1 lub OATP1B3, jednakże podczas głównego badania fazy III tolwaptanu stosowanego w ADPKD nie zaobserwowano różnic w profilu zdarzeń niepożądanych.

W razie jednoczesnego podawania tolwaptanu i substratów OATP1B1 i OATP1B3 (np. statyn, takich jak rozuwastatyna i pitawastatyna), substratów OAT3 (np. metotreksat, cyprofloksacyna), substratów BCRP (np. sulfasalazyna) lub substratów OCT1 (np. metformina), pacjentów należy leczyć z ostrożnością i obserwować w kierunku nasilonego działania tych leków.

##### *Leki moczopędne lub leki przeciwnadciśnieniowe o mechanizmie działania innym niż moczopędny*

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

##### *Jednoczesne podawanie z analogami wazopresyny*

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



#### *Palenie tytoniu i spożywanie alkoholu*

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania tolwaptanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem Jinarc. Produktu Jinarc nie wolno stosować w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tolwaptan przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały przenikanie tolwaptanu do mleka samic.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produkt Jinarc jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil działań niepożądanych tolwaptanu w leczeniu ADPKD oparty jest na bazie danych klinicznych dotyczących 1444 leczonych pacjentów (961 pacjentów otrzymujących tolwaptan i 483 pacjentów otrzymujących placebo) i jest zgodny z farmakologią substancji czynnej. Działania niepożądane związane z tolwaptanem zaobserwowane w badaniach klinicznych pacjentów z ADPKD przedstawiono w poniższej tabeli.

Częstość występowania działań niepożądanych określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: polidypsja Często: odwodnienie, hipernatremia, zmniejszenie łaknienia, hiperurykemia, hiperglikemia

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia psychiczne	Często: bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często: kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: biegunka, suchość w jamie ustnej Często: wzdęcie jamy brzusznej, zaparcie, niestrawność, choroba refluksowa przełyku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często: zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często: nykturia, częstomocz, wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: zmęczenie, pragnienie Często: astenia
Badania diagnostyczne	Często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zmniejszenie masy ciała Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny

#### Opis wybranych działań niepożądanych

W celu zmniejszenia ryzyka poważnego lub nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest przeprowadzanie badań krwi w celu oznaczenia aktywności transaminaz przed rozpoczęciem leczenia produktem Jinarc, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące (patrz punkt 4.4).

Najczęściej występujące działania niepożądane związane są z utratą wody. W związku z tym niezmiernie ważne jest, aby pacjenci mieli dostęp do wody i byli w stanie wypijać wystarczające ilości płynów. U pacjentów przyjmujących tolwaptan należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową, aby zapobiec odwodnieniu (patrz punkt 4.4).

#### Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane zgłoszono w okresie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu tolwaptanu zatwierdzonego do stosowania w innych wskazaniach.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana: wstrząs anafilaktyczny, uogólniona wysypka

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony.

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

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

Kliniczny program opracowywania tolwaptanu w postaci tabletek do leczenia ADPKD koncentruje się na pojedynczym głównym międzynarodowym badaniu fazy III z randomizacją i kontrolą placebo, w którym u 1445 dorosłych pacjentów z ADPKD porównywano długookresowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego tolwaptanu stosowanego w schemacie dawek podzielonych (dostosowywanych w zakresie od 60 mg/dobę od 120 mg/dobę) z placebo. Łącznie na całym świecie ukończono 14 badań klinicznych dotyczących tolwaptanu stosowanego we wskazaniu ADPKD, w tym 8 badań w USA, 1 w Holandii, 3 w Japonii, 1 w Korei oraz główne międzynarodowe badanie fazy III.

Do głównego badania fazy III (TEMPO 3:4, 156-04-251) włączono pacjentów w 129 ośrodkach w obu Amerykach, Japonii, Europie i innych krajach. Zasadniczym celem tego badania była ocena długookresowej skuteczności tolwaptanu w leczeniu ADPKD na podstawie zmiany (%) całkowitej objętości nerek (TKV) u pacjentów leczonych tolwaptanem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym łącznie 1445 dorosłych pacjentów (w wieku 18-50 lat) z

potwierdzoną szybko postępującą, wczesną postacią ADPKD (spełniającą zmodyfikowane kryteria Ravine'a, o całkowitej objętości nerek  $\geq 750$  ml i szacowanym klirensie kreatyniny  $\geq 60$  ml/min) zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do przyjmowania tolwaptanu lub placebo. Pacjenci byli leczeni przez okres do 3 lat.

Grupy otrzymujące tolwaptan (N = 961) i placebo (N = 484) były dobrze dobrane względem płci, a średni wiek pacjenta wynosił 39 lat. Kryteria włączenia wskazywały pacjentów z wyjściowo potwierdzoną wczesną progresją choroby. Wyjściowo, przeciętna szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów wynosiła 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (wg wzoru CKD-EPI), przy czym u 79% pacjentów występowało nadciśnienie a średnia całkowita objętość nerek (TKV) wynosiła 1692 ml (wartość skorygowana względem wzrostu: 972 ml/m). U około 35% pacjentów stwierdzano przewlekłą chorobę nerek (PChN) w stadium 1., u 48% w stadium 2. PChN, a u 17% - w stadium 3. (na podstawie eGFR wg wzoru CKD-EPI). Kryteria te umożliwiły poszerzenie badanej populacji o pacjentów z szybką progresją choroby, jednakże analizy podgrup oparte na kryteriach stratyfikacji (wiek, TKV, GFR, albuminuria, nadciśnienie) wskazały, że obecność takich czynników ryzyka w młodszym wieku prognozuje szybszy rozwój choroby.

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

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

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

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

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

Obecnie nie są dostępne dane wskazujące, czy długotrwałe leczenie produktem Jinarc w dalszym ciągu spowalnia pogarszanie się czynności nerek i wpływa na obraz kliniczny ADPKD, włącznie z opóźnieniem wystąpienia schyłkowej fazy choroby nerek.

Nie genotypowano pacjentów w celu odróżnienia typu 1 i 2 ADPKD, w związku z czym nie wiadomo, czy skuteczność produktu Jinarc w tych podgrupach jest porównywalna.

## Dzieci i młodzież

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym tolwaptan jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach po podaniu. Bezwzględna biodostępność tolwaptanu wynosi około 56%.

Podanie tolwaptanu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło maksymalne stężenie tolwaptanu blisko dwukrotnie, jednakże wartość AUC pozostała niezmienną. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, jednakże, aby zminimalizować zbędne ryzyko zwiększenia maksymalnego narażenia, dawkę poranną należy przyjmować na czczo (patrz punkt 4.2).

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

### Metabolizm i eliminacja

Tolwaptan jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, praktycznie wyłącznie przez CYP3A. Tolwaptan jest słabym substratem CYP3A4 i nie wydaje się, aby miał jakąkolwiek aktywność hamującą.

W badaniach *in vitro* wykazano, że tolwaptan nie ma aktywności hamującej CYP3A. W osoczu, moczu i stolcu zidentyfikowano 14 metabolitów, z których wszystkie, poza jednym, są także metabolizowane przez CYP3A. Tylko metabolit związany z kwasem oksomasłowym odpowiada za więcej niż 10% łącznej radioaktywności osocza; wszystkie inne występują w stężeniu niższym niż stężenie tolwaptanu.

Metabolity tolwaptanu nie przyczyniają się do farmakologicznego działania tolwaptanu lub mają nieznaczny w nim udział; wszystkie metabolity nie wykazują też żadnego lub tylko słabe (w porównaniu z tolwaptanem) działanie antagonistyczne wobec receptorów V2 u człowieka. Końcowy okres półtrwania wynosi około 8 godzin, a stężenie tolwaptanu w stanie stacjonarnym jest osiągnięte po podaniu pierwszej dawki.

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

### Liniowość

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

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

### Farmakokinetyka w populacjach szczególnych

Wiek nie wpływa istotnie na klirens tolwaptanu.

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

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

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Obserwowano działanie teratogenne u królików otrzymujących 1000 mg/kg/dobę (7,5-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC). Nie obserwowano działania teratogenne u królików po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę (około 1,25 – 2,65-krotność narażenia w stosunku do dawki 120 mg/dobę u ludzi na podstawie AUC).

W badaniach w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym u szczurów obserwowano opóźnione kostnienie i zmniejszenie masy urodzeniowej po podaniu dużych dawek 1000 mg/kg/dobę.

Dwa badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały wpływ na pokolenie rodzicielskie (zmniejszone przyjmowanie pożywienia i zmniejszony przyrost masy ciała, ślinotok), jednakże tolwaptan nie miał wpływu na sprawność reprodukcyjną samców ani nie wywarł żadnego wpływu na płody. W obu badaniach zaobserwowano nieprawidłowe cykle rujowe u samic.

Dawka niewywołująca obserwowalnych działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do rozrodczości u samic (100 mg/kg/dobę) była około 8 razy większa od zalecanej dawki maksymalnej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

14 tabletek w 1 blisterze z PVC/folii aluminiowej w tekturowym portfeliku, zawierającym 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg

28 tabletek w 2 blisterach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym portfeliku, zawierających po 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg

56 tabletek w 4 blisterach z PVC/folii aluminiowej w tekturowym portfeliku, zawierających po 7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1000/011-013

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

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

## **ANEKS II**

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



## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Almac Pharma Services Ltd.  
Almac House,  
20 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5QD  
Wielka Brytania

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

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

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym

czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

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

- Materiały edukacyjne dla lekarza,
- Pakiet informacyjny dla pacjenta.

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

**Materiały edukacyjne dla lekarza powinny zawierać:**

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

Materiały szkoleniowe dla personelu medycznego powinny zawierać następujące kluczowe informacje:

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

**Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać:**

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

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

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

Karta ostrzeżeń dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe komunikaty:

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

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

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

Opis	Termin
<p>Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu oceniające ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hepatotoksyczności,</li><li>• raka podstawnokomórkowego,</li><li>• jaskry,</li></ul> <p>w związku ze stosowaniem produktu Jinarc.</p> <p>Ponadto badanie to powinno także dostarczyć informacji na temat:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wyniku ciąży u pacjentek leczonych produktem Jinarc,</li><li>• schematów wykorzystywania leku, zwłaszcza w odniesieniu do stosowania poza zatwierdzonymi wskazaniami oraz stosowania u pacjentów w wieku ponad 50 lat,</li></ul>	

Opis	Termin
<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="240 197 1161 259">działań niepożądanych leku związanych z długookresowym stosowaniem produktu Jinarc.</li> </ul> <p data-bbox="193 293 871 327">Końcowy raport z badania powinien być przedłożony do:</p>	Czwarty kwartał 2022 r.
<p data-bbox="193 327 1254 495">Badanie skuteczności po dopuszczeniu do obrotu (PAES): W celu dokładniejszego określenia skuteczności tolwaptanu u pacjentów z bardziej zaawansowanym zaburzeniem czynności nerek w głównym kryterium oceny końcowej związanym raczej z GFR a nie całkowitą objętością nerek (TKV), podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć raport końcowy z badania 156-13-210 do:</p>	Luty 2018 r.
<p data-bbox="193 495 1254 768">Badanie skuteczności po dopuszczeniu do obrotu (PAES): W celu stwierdzenia, czy zaobserwowany krótkotrwały wpływ tolwaptanu na tempo pogarszania czynności nerek przekłada się na korzystne efekty długoterminowe, takie jak chorobowość i śmiertelność związane z ADPKD, w tym długookresowy wpływ na pogarszanie się GFR i progresję choroby prowadzącą do konieczności dializy lub przeszczepienia, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki prowadzonego metodą otwartą rozszerzenia kluczowego badania 156-08-271. Porównanie szybkości progresji powinno być dokonane w odniesieniu do oczekiwanej szybkości progresji u nieleczonych osób.</p> <p data-bbox="193 801 1015 828">Końcowy raport z badania klinicznego powinien być przedłożony do:</p>	Czerwiec 2016 r.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 15 mg tabletki

tolwaptan

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 15 mg tolwaptanu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek

28 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framework Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jinarc 15 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 30 mg tabletki

tolwaptan

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 30 mg tolwaptanu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek

28 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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



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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framework Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jinarc 30 mg

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKSTUROWE (blistry w tekturowym portfeliku)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 15 mg tabletki

Jinarc 45 mg tabletki

tolwaptan

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki 15 mg zawiera 15 mg tolwaptanu. Każda tabletki 45 mg zawiera 45 mg tolwaptanu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg w tekturowym portfeliku

14 tabletek 15 mg i 14 tabletek 45 mg w tekturowym portfeliku

28 tabletek 15 mg i 28 tabletek 45 mg w tekturowym portfeliku

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKSTUROWE (blistry w tekturowym portfeliku)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 60 mg tabletki

tolwaptan

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu. Każda tabletki 60 mg zawiera 60 mg tolwaptanu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 60 mg w tekturowym portfeliku

14 tabletek 30 mg i 14 tabletek 60 mg w tekturowym portfeliku

28 tabletek 30 mg i 28 tabletek 60 mg w tekturowym portfeliku

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKSTUROWE (blistry w tekturowym portfeliku)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 90 mg tabletki

tolwaptan

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu. Każda tabletki 90 mg zawiera 90 mg tolwaptanu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg w tekturowym portfeliku

14 tabletek 30 mg i 14 tabletek 90 mg w tekturowym portfeliku

28 tabletek 30 mg i 28 tabletek 90 mg w tekturowym portfeliku

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **TEKTUROWY PORTFELIK**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 15 mg tabletki

Jinarc 45 mg tabletki

tolwaptan

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki 15 mg zawiera 15 mg tolwaptanu. Każda tabletki 45 mg zawiera 45 mg tolwaptanu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek 15 mg i 7 tabletek 45 mg

14 tabletek 15 mg i 14 tabletek 45 mg

28 tabletek 15 mg i 28 tabletek 45 mg

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**



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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

\*  
C

pn.  
wt.  
śr.  
czw.  
pt.  
sob.  
ndz.

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **TEKTUROWY PORTFELIK**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 60 mg tabletki

tolwaptan

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu. Każda tabletki 60 mg zawiera 60 mg tolwaptanu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 60 mg

14 tabletek 30 mg i 14 tabletek 60 mg

28 tabletek 30 mg i 28 tabletek 60 mg

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

\*  
C

pn.  
wt.  
śr.  
czw.  
pt.  
sob.  
ndz.

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **TEKTUROWY PORTFELIK**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 30 mg tabletki

Jinarc 90 mg tabletki

tolwaptan

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki 30 mg zawiera 30 mg tolwaptanu. Każda tabletki 90 mg zawiera 90 mg tolwaptanu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek 30 mg i 7 tabletek 90 mg

14 tabletek 30 mg i 14 tabletek 90 mg

28 tabletek 30 mg i 28 tabletek 90 mg

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podawania doustnego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs  
Framewood Road  
Wexham  
SL3 6PJ  
Wielka Brytania

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

\*  
C

pn.  
wt.  
śr.  
czw.  
pt.  
sob.  
ndz.

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 15 mg tabletki

tolwaptan

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jinarc 30 mg tabletki

tolwaptan

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Otsuka

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

**Jinarc 15 mg tabletki**

**Jinarc 30 mg tabletki**

**Jinarc 45 mg tabletki**

**Jinarc 60 mg tabletki**

**Jinarc 90 mg tabletki**

Tolwaptan

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

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

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

### **Spis treści ulotki**

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

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

Jinarc jest lekiem stosowanym w leczeniu choroby zwanej „autosomalnie dominująca postać zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek” (ADPKD). Choroba ta powoduje wzrost wypełnionych płynem torbieli w nerkach, które uciskają otaczające tkanki i ograniczają czynność nerek, co może doprowadzić do ich niewydolności. Lek Jinarc stosowany jest w leczeniu ADPKD u dorosłych pacjentów ze stadium 1. do 3. przewlekłej choroby nerek i oznakami szybko postępującej choroby.

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

## **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jinarc**

### **Kiedy nie przyjmować leku Jinarc:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na tolwaptan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent został poinformowany, że ma zwiększony poziom enzymów wątrobowych we krwi, który nie pozwala na leczenie tolwaptanem;
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan, którym towarzyszy bardzo mała objętość krwi (np. ciężkie odwodnienie lub krwawienie);
- jeśli u pacjenta występuje choroba lub stan zwiększający stężenie sodu we krwi;

- jeśli pacjent nie odczuwa pragnienia;
- jeśli pacjentka jest w ciąży (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jinarc należy poinformować lekarza:

- jeśli pacjent ma chorobę wątroby,
- jeśli pacjent nie jest w stanie pić wystarczających ilości wody (patrz punkt „Picie dostatecznej ilości wody” poniżej) lub musi ograniczyć podaż płynów,
- jeśli pacjent ma trudności z oddawaniem moczu lub ma powiększony gruczoł krokowy,
- jeśli pacjent ma zbyt dużą lub zbyt małą zawartość sodu we krwi,
- jeśli pacjent miał w przeszłości reakcję alergiczną na tolwaptan lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku,
- jeśli pacjent ma cukrzycę,
- jeśli pacjenta poinformowano, że ma dużą ilość związku zwanego kwasem moczowym we krwi (który może spowodować atak dny moczanowej).

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

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

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

#### Picie dostatecznej ilości wody

Lek Jinarc powoduje utratę wody, ponieważ zwiększa objętość wydalanego moczu. Taka utrata wody może wywoływać niepożądane objawy, takie jak suchość w jamie ustnej i pragnienie, a nawet cięższe działania niepożądane, takie jak problemy z nerkami (patrz punkt 4). W związku z tym ważne, aby pacjent miał dostęp do wody i mógł wypijać dostateczne ilości płynów, gdy odczuwa pragnienie.

Przed zaśnięciem pacjent musi wypić 1 lub 2 szklanki wody, nawet jeśli nie odczuwa pragnienia, musi też pić wodę po każdym oddaniu moczu w ciągu nocy.

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli u pacjenta ograniczona jest prawidłowa podaż płynów lub zwiększone ryzyko utraty wody, np. w razie wymiotów lub biegunki.

Ponadto z uwagi na zwiększone wydalanie moczu ważne, aby pacjent miał zawsze dostęp do toalety.

### **Dzieci i młodzież**

Nie badano stosowania leku Jinarc u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat), w związku z czym nie zaleca się jego stosowania w tych grupach wiekowych.

### **Jinarc a inne leki**

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

W szczególności należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent przyjmuje następujące leki:

- produkty zawierające ketokonazol stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, antybiotyki makrolidowe, takie jak klarytromycyna, lub diltiazem stosowany jako lek w nadciśnieniu i bólu w klatce piersiowej. Leki takie mogą nasilić działanie leku Jinarc;
- leki zwieszające zawartość sodu we krwi lub zawierające duże ilości soli, na przykład tabletki rozpuszczalne w wodzie czy leki na niestrawność. Leki takie mogą nasilić działanie leku Jinarc;
- digoksyna (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca i niewydolności serca), dabigatran (lek stosowany w celu rozrzedzenia krwi), rozuwastatyna lub pitawastatyna (leki zmniejszające stężenie cholesterolu we krwi), metotreksat (lek stosowany w leczeniu nowotworów i zapalenia stawów), cyprofloksacyna (antybiotyk), sulfasalazyna (lek stosowany w leczeniu choroby zapalnej jelit lub reumatoidalnego zapalenia stawów) lub metformina (lek stosowany w leczeniu cukrzycy). Jinarc może nasilić działanie tych leków;
- fenytoina lub karbamazepina (leki stosowane w leczeniu padaczki), ryfampicyna (lek stosowany w leczeniu gruźlicy) lub ziele dziurawca (tradycyjny środek ziołowy stosowany w celu poprawy nieznacznie pogorszonego nastroju lub łagodnego lęku). Należy unikać stosowania którejkolwiek z tych leków razem z lekiem Jinarc, ponieważ mogą one osłabić działanie leku Jinarc;
- leki moczopędne (stosowane w celu zwiększania produkcji moczu). Leki takie, przyjmowane razem z lekiem Jinarc, mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych spowodowanych utratą wody;
- leki moczopędne i inne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi. Leki takie, przyjmowane razem z lekiem Jinarc, mogą zwiększyć ryzyko niskiego ciśnienia krwi w razie wstawania z pozycji siedzącej lub leżącej;
- desmopresyna (stosowana w celu zwiększenia ilości czynników krzepnięcia krwi lub w celu kontrolowania produkcji moczu lub moczenia nocnego). Jinarc może osłabić działanie desmopresyny.

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

### **Stosowanie leku Jinarc z jedzeniem i piciem**

Nie wolno pić soku grejpfrutowego podczas leczenia lekiem Jinarc.

### **Ciąża i karmienie piersią**

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

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

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

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Lek Jinarc zawiera laktozę**

Jeżeli pacjent został poinformowany przez lekarza, że cierpi na nietolerancję niektórych cukrów, powinien poradzić się swojego lekarza przed przyjęciem tego leku.

### 3. Jak przyjmować lek Jinarc

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

#### Dawka

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

Możliwe zestawy dawek to:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

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

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

#### Sposób podawania

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

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

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jinarc**

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku Jinarc**

Jeśli pacjent zapomni przyjąć lek, należy go przyjąć jak najszybciej, gdy sobie to przypomni, tego samego dnia. Jeśli pacjent zapomni przyjąć lek poprzedniego dnia, w następnym dniu należy przyjąć zwykłą dawkę leku. **NIE** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych indywidualnych dawek.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Jinarc**

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

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

### 4. Możliwe działania niepożądane

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

### **Poważne działania niepożądane:**

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

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

### **Lek Jinarc może spowodować zaburzenia czynności wątroby.**

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

### **Inne działania niepożądane:**

#### **Bardzo częste: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów**

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

#### **Częste: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów**

- podwyższone stężenia enzymów wątrobowych we krwi,
- odwodnienie,
- duże stężenia sodu, kwasu moczowego i cukru we krwi,
- zaburzenia snu,
- mocne bicie serca,
- duszność,
- uczucie pełnego lub rozdętego brzucha lub dyskomfortu w brzuchu,
- zaparcie,
- zgaga,
- wysypka,
- skurcze mięśni,
- ogólne osłabienie,
- zmniejszenie masy ciała.

#### **Niezbyt częste: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów**

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

#### **Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych**

- reakcje alergiczne (patrz wyżej).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## **5. Jak przechowywać lek Jinarc**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

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

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Jinarc**

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

### **Jak wygląda lek Jinarc i co zawiera opakowanie**

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

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

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

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

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

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

Lek ten dostarczany jest w następujących wielkościach opakowań:

*Jinarc 15 mg tabletki:* blistry zawierające 7 lub 28 tabletek.

*Jinarc 30 mg tabletki:* blistry zawierające 7 lub 28 tabletek.

*Jinarc 45 mg tabletki + Jinarc 15 mg tabletki:* saszetki zawierające 14 (7 tabletek o większej mocy + 7 tabletek o mniejszej mocy), 28 (14 tabletek o większej mocy + 14 tabletek o mniejszej mocy) lub 56 (28 tabletek o większej mocy + 28 tabletek o mniejszej mocy) tabletek.

*Jinarc 60 mg tabletki + Jinarc 30 mg tabletki:* saszetki zawierające 14 (7 tabletek o większej mocy + 7 tabletek o mniejszej mocy), 28 (14 tabletek o większej mocy + 14 tabletek o mniejszej mocy) lub 56 (28 tabletek o większej mocy + 28 tabletek o mniejszej mocy) tabletek.

*Jinarc 90 mg tabletki + Jinarc 30 mg tabletki:* saszetki zawierające 14 (7 tabletek o większej mocy + 7 tabletek o mniejszej mocy), 28 (14 tabletek o większej mocy + 14 tabletek o mniejszej mocy) lub 56 (28 tabletek o większej mocy + 28 tabletek o mniejszej mocy) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **Podmiot odpowiedzialny**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Gallions, Wexham Springs Framewood Road  
Wexham, SL3 6PJ  
Wielka Brytania

## **Wytwórca**

AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Wye Valley Business Park  
Brecon Road  
Hay-on-Wye  
Hereford, HR3 5PG  
Wielka Brytania

**lub**

Almac Pharma Services Ltd.  
Almac House  
20 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5QD  
Wielka Brytania

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

### **België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tél/Tel: +44 203 747 5000

### **България**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Тел: +44 203 747 5000

### **Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

### **Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

### **Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49691 700 860

### **Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: + 441895 207 100

### **Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

### **Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel/Tél: +44 203 747 5000

### **Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

### **Malta**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

### **Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

### **Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Thλ: +44 203 747 5000

**España**

Otsuka Pharmaceutical S.A.  
Tel: +3493 2081 020

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33147 080 000

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5000

**Ireland**

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5300

**Ísland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Italia**

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

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Thλ: +44 203 747 5000

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

**Portugal**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

**România**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.  
Tel: +44 203 747 5000

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46854 528 660

**United Kingdom**

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.  
Tel: +44 (0)203 747 5300

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

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



**ANEKS IV**

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRYZNANIA ROCZNEJ OCHRONY DOPUSZCZENIA DO  
OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

## **Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:**

- **rocznej ochrony dopuszczenia do obrotu**

CHMP dokonał oceny danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, z uwzględnieniem przepisów wnikających z art. 14 ust. 11 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, i uznaje, że nowe wskazanie terapeutyczne przynosi istotne korzyści kliniczne w porównaniu z istniejącymi terapiami, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.