

▼ **JINARC<sup>®</sup> (tolvaptán)**

# **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov**

## Obsah

<b>Zoznam skratiek</b>	<b>3</b>
<b>Aký je účel tejto príručky?</b>	<b>4</b>
<b>Čo je Jinarc®?</b>	<b>4</b>
<b>Na čo je Jinarc® indikovaný?</b>	<b>4</b>
<b>Kontraindikácie Jinarcu®</b>	<b>5</b>
<b>Aké sú osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní?</b>	<b>6</b>
<b>Akú dávku Jinarcu® mám predpísať?</b>	<b>6</b>
<b>Idiosynkratická pečeňová toxicita a bezpečnostné opatrenia</b>	<b>6</b>
<b>Aké bezpečnostné záležitosti mám prediskutovať s pacientmi, ktorým predpíšem Jinarc®?</b>	<b>8</b>
<b>Tehotenstvo a dojčenie</b>	<b>9</b>
<b>Aké ďalšie dostupné materiály podporujú bezpečné používanie Jinarcu®?</b>	<b>9</b>
<b>Kontrolný zoznam pri predpísaní liečby</b>	<b>9</b>
<b>Príručka pre pacienta</b>	<b>9</b>
<b>Karta pacienta</b>	<b>9</b>
<b>Ako mám hlásiť nežiaduce reakcie lieku Jinarc®?</b>	<b>10</b>
<b>Kde môžem získať ďalšie informácie?</b>	<b>10</b>

## Zoznam skratiek

<b>ADPKD</b>	<b>Autozomálne dominantné polycystické ochorenie obličiek</b>
<b>ALT</b>	<b>Alanínaminotransferáza</b>
<b>AST</b>	<b>Aspartátaminotransferáza</b>
<b>ALP</b>	<b>Alkalická fosfatáza</b>
<b>BT</b>	<b>Celkový bilirubín</b>
<b>CKD</b>	<b>Chronické ochorenie obličiek</b>
<b>ZP</b>	<b>Zdravotnícky pracovník</b>
<b>INR</b>	<b>Medzinárodný normalizovaný pomer</b>
<b>SPC</b>	<b>Súhrn charakteristických vlastností lieku</b>
<b>ŽPV</b>	<b>Ženy v plodnom veku</b>
<b>ULN</b>	<b>Horná hranica normy</b>

## Aký je účel tejto príručky?

Túto príručku poskytuje spoločnosť Otsuka Pharmaceutical Europe Limited pre predpisujúcich lekárov a ďalších zdravotníckych pracovníkov (ZP), ktorí sú zodpovední za liečbu pacientov s autozomálnym dominantným polycystickým ochorením obličiek (ADPKD) pomocou lieku Jinarc® (tolvaptán).

Táto príručka vám umožní:

- Pochopiť, na čo je Jinarc® indikovaný a ako sa má používať
- byť si vedomý dôležitých nežiaducich reakcií Jinarcu®, a ako im možno predchádzať, a ako ich identifikovať a liečiť
- poskytnúť dôležité informácie týkajúce sa bezpečnosti vašim pacientom
- byť si vedomý dostupných materiálov podporujúcich bezpečné používanie Jinarcu® a ich účel
- byť si vedomý spôsobu hlásenia nežiaducich udalostí.

Tento dokument poskytuje dôležité informácie o potenciálnom riziku hepatotoxicity, poskytuje poradenstvo, ako toto riziko zvládnuť a o dôležitosti zabrániť tehotenstvu pred začatím a počas liečby Jinarcom®.

Táto príručka nenahrádza Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC), ktorý si treba pred predpísaním alebo vydaním Jinarcu® dôkladne prečítať. Pacient má byť tiež poučený, aby si prečítal Písomnú informáciu pre používateľa.

## Čo je Jinarc®?

Jinarc® obsahuje tolvaptán, ktorý blokuje účinky vazopresínu na receptore V2 v obličkách. Vasopresín je zodpovedný za reabsorpciu vody a u pacientov s ADPKD podporuje proliferáciu cystických buniek a sekréciu tekutín do cýst. Predklinické štúdie preukázali, že blokovanie aktivity vazopresínu spomaľuje a/alebo zastavuje cystogenézu a súvisiace následky na modeloch ADPKD. Údaje z klinických skúšaní potvrdili, že JINARC spomaľuje rast cýst a znižovanie funkcie obličiek.<sup>1</sup>

## Na čo je Jinarc® indikovaný?

Jinarcu® (tolvaptan) je indikovaný na spomalenie postupu rozvoja cýst a obličkovej nedostatočnosti pri autozomálnom dominantnom polycystickom ochorení obličiek (ADPKD) u dospelých pacientov s chronickým ochorením obličiek (CKD) v štádiu 1 až 4 na začiatku liečby, ak existujú dôkazy o rýchlom vývoji ochorenia. Bezpečnosť a účinnosť Jinarcu pri CKD v štádiu 5 nie je dostatočne preskúmaná, a preto sa má liečba tolvaptánom ukončiť, ak sa obličková nedostatočnosť rozvine do CKD v štádiu 5.

## Kontraindikácie Jinarcu®

Jinarc® nesmú užívať pacienti, ak majú čokoľvek z nasledovného:

- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov a/alebo prejavy alebo príznaky poškodenia pečene pred začatím liečby, ktoré spĺňajú požiadavky na trvalé ukončenie liečby Jinarc®
- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (kukuričný škrob, hydroxypropylcelulóza, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza, , hlinitý lak indigokarmínu (E132)) alebo na benzazepín alebo deriváty benzazepínu
- Anúriu
- Hypovolémiu
- Hypernatrémiu
- Neschopnosť vnímať smäd alebo naň nereagovať
- Tehotenstvo a dojčenie

## Aké sú osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní?

- Idiosynkratická hepatotoxicita (ďalšie podrobnosti, pozri časť nižšie)
- Prístup k vode
- Dehydratácia
- Upchatie močového výstupu
- Rovnováha tekutín a elektrolytov
- Abnormality hladiny sodíka v sére
- Anafylaxia
- Intolerancia laktózy a galaktózy
- Diabetes mellitus
- Zvýšenia hladín kyseliny močovej
- Vplyv tolvaptánu na rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GRF, glomerular filtration rate)

Všetky podrobnosti nájdete v časti 4.4 SPC lieku Jinarc®.

## Akú dávku Jinarcu® mám predpísať?

- Počiatočná dávka je 60 mg Jinarcu® denne v režime delenej dávky 45 mg + 15 mg (45 mg sa užije po prebudení a minimálne 30 min pred ranným jedlom a 15 mg o 8 hodín neskôr)
  - Počiatočná dávka sa v prípade tolerancie má titrovať smerom nahor na režim delenej dávky 90 mg (60 mg + 30 mg) denne najmenej týždeň po začatí počiatočnej dávky
  - Ďalšia titrácia smerom nahor sa v prípade tolerancie má titrovať na cieľový režim delenej dávky 120 mg (90 mg + 30 mg) denne s aspoň týždňovými intervalmi medzi titráciami.
  - Pacienti sa musia udržiavať na najvyššej tolerovanej dávke.
- Všetky podrobnosti nájdete v časti 4.2 SPC lieku Jinarc®.

### Dávkovanie pri poruche funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa musia starostlivo vyhodnotiť prínosy a riziká liečby liekom JINARC. Pacienti musia byť starostlivo kontrolovaní a pečeňové enzýmy sa musia pravidelne monitorovať.

Jinarc je kontraindikovaný u pacientov so zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov a/alebo prejavmi poškodenia pečene pred začatím liečby, ktoré spĺňajú požiadavky na trvalé ukončenie liečby Jinarcom®.

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (triedy A a B podľa Child-Pugh klasifikácie). Informácie o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Child-Pugh klasifikácie) sú veľmi obmedzené. V populačnej farmakokinetickej analýze u pacientov s pečeňovým edémom bola plocha pod krivkou (AUC) tolvaptánu u pacientov so závažnou (trieda C podľa Child-Pugh skóre) a mierne alebo stredne závažnou (triedy A a B podľa Child-Pugh klasifikácie) poruchou funkcie pečene 3,1 a 2,3-krát vyššia ako u zdravých jedincov. Takýto pacienti musia byť starostlivo kontrolovaní a pečeňové enzýmy sa majú pravidelne sledovať.

Jinarc sa spájal s idiosynkratickými zvýšeniami hladín alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) v krvi s občasnými prípadmi súčasného zvýšenia hladiny celkového bilirubínu (BT).

Hoci tieto súčasné zvýšenia boli v prípade rýchleho ukončenia liečby tolvaptánom vratné, predstavujú potenciál závažného poškodenia pečene. Podobné zmeny v prípade iných liekov sa spájali s potenciálom vyvolať nevratné a potenciálne život ohrozujúce poškodenie pečene.

Po uvedení Jinarcu na trh sa pri jeho používaní u pacientov s ADPKD hlásilo akútne zlyhanie pečene vyžadujúce si transplantáciu pečene.

začatím liečby Jinarcom vyžadujú krvné testy na pečeňové transaminázy a bilirubín, ktoré majú

- pokračovať mesačne počas 18 mesiacov
- po 18 mesiacoch liečby, minimálne každé 3 mesiace alebo ako je indikované

Pacienti nesmú začať liečbu JINARCOM, ak sa prejavujú ako nespôsobilí alebo nie sú ochotní dodržať mesačné vyšetrenie funkcie pečene.

Odporúča sa súbežné monitorovanie príznakov, ktoré môžu poukazovať na poškodenie pečene, ako je únava, anorexia, nauzea, nepohodlie v pravej hornej časti brucha, vrácnanie, horúčka, vyrážka, pruritus, tmavý moč alebo žltacka.

## Idiosynkratická pečeňová toxicita a bezpečnostné opatrenia

## Pred začatím liečby

Ak má pacient pred začatím liečby abnormálne hladiny ALT, AST alebo BT, ktorá splňa kritériá na trvalé ukončenie liečby, použitie Jinarcu je kontraindikované (pozri časť 4.3 SPC). V prípade abnormálnych východiskových hladín nižších ako sú limity na trvalé ukončenie liečby možno liečbu začať iba vtedy, keď potenciálne prínosy liečby prevažujú nad možnými rizikami, a testy funkcie pečene sa musia vykonávať vo zvýšenej frekvencii. Odporúča sa získať vyjadrenie hepatológa.

## Počas prvých 18 mesiacov liečby

Počas prvých 18 mesiacov liečby možno Jinarc predpisovať iba pacientom, u ktorých lekár zistil, že funkcia pečene umožňuje nepretržitú liečbu. Poskytnuté sú nasledovné informácie, ktoré vám pomôžu zvládnuť liečbu pacienta.

V prípade nástupu príznakov alebo prejavov zodpovedajúcich poškodeniu pečene, alebo ak sa počas liečby zistí klinicky významný abnormálny nárast hladín ALT alebo AST, sa podávanie Jinarcu musí okamžite prerušiť a čo najskôr sa musia znova vykonať testy vrátane ALT, AST, BT a alkalickéj fosfatázy (AP) (ideálne do 48 - 72 hodín). Testovanie musí pokračovať vo zvýšenej frekvencii, kým sa príznaky/prejavy/laboratórne abnormality neustália alebo kým nezmiznú. Potom možno znova začať liečbu Jinarcom®.

Podľa súčasnej klinickej praxe sa liečba Jinarcom® má prerušiť, ak sa potvrdia trvalo zvýšené alebo zvyšujúce sa hladiny transamináz, a natrvalo ukončiť, ak pretrváva výrazné zvýšenie týchto hladín a/alebo klinické príznaky poruchy funkcie pečene.

Odporúčané postupy, pri ktorých sa má liečba trvale ukončiť:

- ALT alebo AST > 8-násobok ULN
- ALT alebo AST > 5-násobok ULN dlhšie ako 2 týždne
- ALT alebo AST > 3-násobok ULN a BT > 2-násobok ULN alebo medzinárodný normalizovaný pomer (INR) > 1,5
- ALT alebo AST > 3-násobok ULN s pretrvávajúcimi príznakmi poškodenia pečene uvedenými vyššie.

Ak hladiny ALT a AST zostanú na úrovni nižšej ako 3-násobok ULN, s liečbou Jinarcom sa môže s opatrnosťou znova začať pri rovnakých alebo nižších dávkach s častým monitorovaním, pretože sa zdá, že hladiny transamináz sa počas pokračujúcej liečby u niektorých pacientov ustália.

Bol vyvinutý kontrolný zoznam pre Jinarc®, ktorý vám pomôže rozhodnúť sa, či je vhodné pokračovať v liečbe pacientov, u ktorých sa ukazujú prejavy a príznaky poruchy funkcie pečene a zvýšené hladiny pečeňových enzýmov. Sumarizuje vyššie uvedené informácie.

Je dôležité nahlásiť podozrenia na nežiaduce udalosti, ktoré zahŕňajú poškodenie pečene vrátane (a predovšetkým) zvýšenie hladiny AST alebo ALT presahujúce 3 x ULN. Nežiaduce udalosti sa majú hlásiť pomocou postupu uvedeného nižšie.

## Súhrnná tabuľka

PORUCHA FUNKCIE PEČENE		Áno	Nie
<p><b>Vyказuje pacient akékoľvek prejavy a príznaky poruchy funkcie pečene?</b> (únava, anorexia, nauzea, nepohodlie v pravej hornej časti brucha, vracanie, horúčka, vyrážka, pruritus, ikterus, tmavý moč alebo žltáčka)</p> <p><b>Ak je odpoveď Áno, liečba Jinarcom® sa má prerušiť, príčina sa má vyšetriť a výskyt nahlásiť pomocou postupu hlásenia uvedeného nižšie.</b></p>			
Výsledky vyšetrenia funkcie pečene	Odporúčaný postup		
Abnormálne hodnoty ALT alebo AST	Ukončíte liečbu Jinarcom® a čo najskôr vyšetríte príčinu zvýšenia hladín pečeňových enzýmov (pečeňových enzýmov) vrátane opakovaných vyšetrení ALT, AST, BT a alkalického fosfatázy (AP). Nahláste súvisiace nežiaduce udalosti podľa pokynov na hlásenie uvedeného nižšie. Testovanie musí pokračovať so zvýšenou časovou frekvenciou, až kým sa príznaky / prejavy / laboratórne abnormality nestabilizujú alebo neodznajú, v tom okamihu sa liečba Jinarcom môže opätovne začať.		
Výsledky funkcie pečene sú stabilizované ak sa hladiny ALT a AST udržiavajú do 3 x ULN	Opatrne obnovte liečbu Jinarcom® s rovnakou alebo nižšou dávkou s častejším monitorovaním a nahláste súvisiace nežiaduce udalosti podľa pokynov na hlásenie uvedených nižšie		
ALT alebo AST >8-násobok ULN	Natrvalo ukončíte liečbu a nahláste súvisiace nežiaduce udalosti podľa pokynov na hlásenie uvedených nižšie.		
ALT alebo AST >5-násobok ULN trvanie dlhšie ako 2 týždne			
ALT alebo AST >3-násobok ULN a (BT >2-násobok ULN alebo Medzinárodný normalizovaný pomer [INR] >1,5)			
ALT alebo AST > 3-násobok ULN s pretrvávajúcimi prejavmi alebo príznakmi poškodenia pečene (ako je uvedené vyššie)			

## Aké bezpečnostné záležitosti mám prediskutovať s pacientmi, ktorým predpíšem Jinarc®?

### Porucha funkcie pečene

Pacienti majú byť informovaní o pravidelnom vyšetrení krvi, ktoré sa vyžaduje na sledovanie a zvládnutie rizika poškodenia pečene počas užívania Jinarcom®. Sledovanie príznakov, ktoré môžu nasvedčovať poškodeniu pečene (ako je únava, anorexia, nauzea, nepohodlie v pravej hornej časti brucha, vracanie, horúčka, vyrážka, pruritus, ikterus, tmavý moč alebo žltáčka) sa má tiež prediskutovať. Pacientom sa má odporučiť, aby lekárovi nahlásili tieto nežiaduce účinky okamžite, ako sa vyskytnú.

### Strata vody

Jinarc môže spôsobiť nežiaduce účinky súvisiace so stratou vody, ako je smäd, polyúria, noktúria a polakizúria. Pacienti musia byť poučení, aby pili vodu alebo iné vodné tekutiny pri prvom náznaku smädu, aby predišli nadmernému smädu alebo dehydratácii. Pacienti musia byť navyše poučení, aby vypili 1 až 2 poháre tekutiny pred spaním bez ohľadu na vnímanie smädu a dopĺňali si tekutiny cez noc pri každej epizóde noktúrie. Grapefruitová šťava sa nesmie užívať, pretože môže zvýšiť pravdepodobnosť vedľajších účinkov.

V prípade obmedzenia schopnosti piť alebo dostupnosti vody sa liečba musí prerušiť. Je potrebné poučiť pacientov, aby venovali osobitnú pozornosť pri stavoch, ktoré zvyšujú pravdepodobnosť dehydratácie, ako je vysoká teplota, vracanie alebo hnačka. Pacientovi treba odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak má podozrenie, že sa dehydratuje.



## Tehotenstvo a dojčenie

## Aké ďalšie dostupné materiály podporujú bezpečné používanie Jinarcu®

### Tehotenstvo

Jinarc® je kontraindikovaný v tehotenstve, pretože to môže mať za následok vývojové poruchy plodu. Preto je potrebné pacientky poučiť, aby počas liečby Jinarc® alebo 30 dní po ukončení liečby Jinarc® neotehotneli.

Ženy v plodnom veku majú byť poučené, aby používali jednu účinnú metódu antikoncepcie najmenej 4 týždne pred začiatkom liečby, počas liečby a dokonca aj v prípade prerušenia liečby a najmenej ďalšie 4 týždne po ukončení liečby Jinarc®.

Pacientky majú byť požiadané, aby vás okamžite informovali, ak sú tehotné alebo sa domnievajú, že môžu byť tehotné počas užívania Jinarcu® alebo do 30 dní po ukončení liečby Jinarc®. Tehotenstvo a výsledky tehotenstva sa majú hlásiť; nižšie nájdete pokyny, ako ich nahlásiť.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa tolvaptán vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na potkanoch preukázali vylučovanie tolvaptánu do mlieka.

Jinarc® je počas dojčenia kontraindikovaný. Ženy majú byť poučené, aby počas užívania Jinarcu® a jeden mesiac po ukončení liečby Jinarc® nedojčili.

Okrem SPC lieku Jinarc a tejto príručky sú dostupné ďalšie nástroje na podporu ZP a pacientov, ktorí užívajú Jinarc a zahŕňajú Kontrolný zoznam pri predpísaní liečby, Príručka pre pacienta a Karta pacienta. Detailnejšie sú opísané nižšie.

### Kontrolný zoznam pri predpísaní liečby

Je dostupný Kontrolný zoznam pri predpísaní liečby a je určený na hodnotenie vhodnosti pacientov, ktorí boli identifikovaní ako kandidáti na liečbu Jinarc®, ako aj ich vhodnosť na pokračovanie v liečbe. Kontrolný zoznam sa môže použiť pri začatí liečby a potom pravidelne pri sledovaní pacientov na podporu správneho používania Jinarcu® a na minimalizáciu rizika u pacientov.

### Príručka pre pacienta

Príručka pre pacienta obsahuje súhrn kľúčových informácií, o ktorých má pacient vedieť počas liečby Jinarc®. Je potrebné ju dať pacientom, aby sa mohli naučiť viac o pláne dávkovania, správnom užívaní a o najdôležitejších bezpečnostných problémoch, ktoré sa môžu vyskytnúť pri užívaní Jinarcu® a musia vedieť požiadavky na monitorovanie. V príručke sa tiež pacientom odporúča, aby kontaktovali ich lekára, ktorý im liek predpísal, ak majú pri liečbe obavy, že majú prejavy a príznaky poškodenia pečene alebo závažnej dehydratácie.

### Karta pacienta

Karta pacienta obsahuje pre pacientov a osoby, ktoré zabezpečujú neodkladnú starostlivosť, dôležité informácie o bezpečnosti týkajúce sa Jinarcu®. Obsahuje informácie o hepatotoxicite, závažnej dehydratácii a poskytuje rady v prípade výskytu takýchto príznakov. Kartou pacienta má vyplniť predpisujúci lekár alebo zdravotná sestra a dať ju pacientovi. Pacienti ju majú nosiť stále pri sebe v peňaženke alebo v taške.

## Ako mám hlásiť nežiaduce reakcie lieku Jinarc®?

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti.

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: [nezia-duce.ucinky@sukl.sk](mailto:nezia-duce.ucinky@sukl.sk).

Podozrenia na nežiaduce reakcie môžete na ŠUKL nahlásiť aj pomocou elektronického formulára, ktorý sa nachádza na internetovej stránke ŠÚKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra>.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete nahlásiť na oddelenie farmakovigilancie spoločnosti Swixx Biopharma s. r. o., telefón: +421-2-20833-600 alebo e-mailom: [medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com)

## Kde môžem získať ďalšie informácie?

Ďalšie informácie nájdete na:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jinarc>

Alebo kontaktujte spoločnosť Swixx Biopharma s. r. o., Bratislava, Slovensko, lokálneho partnera spoločnosti Otsuka, e-mailom [medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com) alebo telefonicky +421-2-20833-600.



