

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jinarc 15 mg pilloli  
Jinarc 30 mg pilloli  
Jinarc 45 mg pilloli  
Jinarc 60 mg pilloli  
Jinarc 90 mg pilloli

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Jinarc 15 mg pilloli

Kull pillola fiha 15 mg ta' tolvaptan.

### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola ta' 15 mg fiha madwar 35 mg lactose (bħala monohydrate).

### Jinarc 30 mg pilloli

Kull pillola fiha 30 mg ta' tolvaptan.

### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola ta' 30 mg fiha madwar 70 mg lactose (bħala monohydrate).

### Jinarc 45 mg pilloli

Kull pillola fiha 45 mg ta' tolvaptan.

### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola ta' 45 mg fiha madwar 12 mg lactose (bħala monohydrate).

### Jinarc 60 mg pilloli

Kull pillola fiha 60 mg ta' tolvaptan.

### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola ta' 60 mg fiha madwar 16 mg lactose (bħala monohydrate).

### Jinarc 90 mg pilloli

Kull pillola fiha 90 mg ta' tolvaptan.

### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola ta' 90 mg fiha madwar 24 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

### Jinarc 15 mg pilloli

Blu, trijangulari (assi magġuri: 6.58 mm, assi minuri: 6.20 mm), kemmxejn konvessa, imnaqqxa b'"OTSUKA" u "15" fuq naħa waħda.

### Jinarc 30 mg pilloli

Blu, tonda (dijametru: 8 mm), kemmxejn konvessa, imnaqqxa b'"OTSUKA" u "30" fuq naħa waħda.

#### Jinarc 45 mg pilloli

Blu, kwadra (6.8 mm fuq naħa, assi maġġuri 8.2 mm), kemmxejn konvessa, imnaqqxa b'“OTSUKA” u “45” fuq naħa waħda.

#### Jinarc 60 mg pilloli

Blu, forma ta' rettangolu modifikat (assi maġġuri 9.9 mm, assi minuri 5.6 mm), kemmxejn konvessa, imnaqqxa b'“OTSUKA” u “60” fuq naħa waħda.

#### Jinarc 90 mg pilloli

Blu, pentagonali (assi maġġuri 9.7 mm, assi minuri 9.5 mm), kemmxejn konvessa, imnaqqxa b'“OTSUKA” u “90” fuq naħa waħda.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Jinarc hu indikat biex inaqqas il-progressjoni tal-iżvilupp ta' ċesti u ta' insuffiċjenza tal-kliwi tal-marda tal-kliwi poliċistiċi li hija awtosomalment dominanti (ADPKD - *autosomal dominant polycystic kidney disease*) f'adulti b'mard kroniku tal-kliwi (CKD – *chronic kidney disease*) ta' stadju 1 sa 4 fil-bidu tal-kura b'evidenza ta' progressjoni mghaġġla tal-marda (ara sezzjoni 5.1).

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Kura b'tolvaptan għandha tinbeda' u tiġi mmonitorjata taħt is-superviżjoni ta' tobbja b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' ADPKD u b'għarfien komplut tar-riskji ta' terapija b'tolvaptan inkluż tossiċità epatika u ħtiġijiet ta' monitoraġġ (ara sezzjoni 4.4).

#### Pożoloġija

Jinarc għandu jingħata darbtejn kuljum f'korsijiet ta' doża maqsuma ta' 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg jew 90 mg + 30 mg. Id-doża ta' filgħodu għandha tittiehed mill-inqas 30 minuta qabel l-ikla ta' filgħodu. It-tieni doża ta' kuljum tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel. Skont dawn il-korsijiet ta' doża maqsuma d-doži totali ta' kuljum huma ta' 60 mg, 90 mg, jew 120 mg.

#### Titrazzjoni tad-doża

Id-doża tal-bidu hija ta' 60 mg tolvaptan kuljum bħala kors ta' doża maqsuma ta' 45 mg + 15 mg (45 mg meħuda hekk kif wieħed iqum u qabel l-ikla ta' filgħodu u 15 mg meħuda 8 sigħat wara). Id-doża tal-bidu għandha tiġi ttitrata 'l fuq għall-kors ta' doża maqsuma ta' 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) kuljum u wara għall-kors ta' doża maqsuma mmirata ta' 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) kuljum, jekk ikun ittollerat, b'intervalli ta' mill-inqas ġimgħa bejn it-titrazzjonijiet. It-titrazzjoni tad-doża għandha ssir b'attenzjoni biex jiġi żgurat li doži għoljin mhumiex ittollerati ħażin minħabba titrazzjoni 'l fuq mghaġġla ħafna. Abbażi tat-tolleranza l-pazjenti jistgħu jittitraw 'l isfel għal doži aktar baxxi. Il-pazjenti għandhom jinżammu fuq l-ogħla doża ttollerata ta' tolvaptan.

L-għan ta' titrazzjoni tad-doża huwa li titwaqqaf l-attività ta' vasopressin fuq ir-ricettur V2 tal-kliwi bl-aktar mod komplut u kostanti possibli, filwaqt li jinżamm bilanċ ta' fluwidi aċċettabbli (ara sezzjoni 4.4).

Huwa rakkomandat li jsir kejl tal-osmolalità tal-awrina biex tiġi mmonitorjata s-suffiċjenza tal-inibizzjoni ta' vasopressin. Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ perjodiku tal-osmolalità tal-plażma jew ta' sodium fis-serum (biex tiġi kkalkulata l-osmolarità tal-plażma) u/jew tal-piż tal-ġisem biex jiġi mmonitorjat ir-riskju ta' deidratazzjoni sekondarja għall-effett ta' tolvaptan li jneħhi l-ilma mingħajr telf ta' elettroliti f'każ li l-pazjent ma jiehux biżżejjed ilma.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Jinarc f'CKD stadju 5 ma kinux esplorati u għalhekk trattament b'tolvaptan għandu jitwaqqaf jekk l-insuffiċjenza tal-kliwi timxi għal CKD stadju 5 (ara sezzjoni 4.4).

It-terapija għandha tiġi interrotta jekk il-hila li tixrob jew l-aċċessibilità għall-ilma huma limitati (ara sezzjoni 4.4).

Tolvaptan m'għandux jittiehed ma' meraq tal-grejpfrut (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jinghataw istruzzjonijiet biex jixorbu biżżejjed ilma jew fluwidi akweji oħra (ara sezzjoni 4.4).

*Aggustament fid-doża għall-pazjenti li qed jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A.*

F'pazjenti li qed jieħdu inibituri qawwjin ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5), id-doži ta' tolvaptan għandhom jiġu mnaqqsa kif ġej:

Doża maqsuma ta' kuljum ta' Tolvaptan	Doża mnaqqsa (darba kuljum)
90 mg + 30 mg	30 mg (aktar tnaqqis għal 15 mg jekk 30 mg ma jkunux ittollerati sew)
60 mg + 30 mg	30 mg (aktar tnaqqis għal 15 mg jekk 30 mg ma jkunux ittollerati sew)
45 mg + 15 mg	15 mg

*Aggustament fid-doża għall-pazjenti li qed jieħdu inibituri moderati ta' CYP3A*

F'pazjenti li qed jieħdu inibituri moderati ta' CYP3A, id-doži ta' tolvaptan għandhom jiġu mnaqqsa kif ġej:

Doża maqsuma ta' kuljum ta' Tolvaptan	Doża maqsuma mnaqqsa
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Għandu jiġi kkunsidrat aktar tnaqqis jekk il-pazjenti ma jkunux jistgħu jittolleraw id-doži mnaqqsa ta' tolvaptan.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Popolazzjoni anzjana*

Žieda fl-età m'għandha l-ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tolvaptan. Tagħrif limitat fuq is-sigurtà u l-effettività ta' tolvaptan f'pazjenti b'ADPKD li għandhom età ta' aktar minn 55 huwa disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Tolvaptan huwa kontraindikata f'pazjenti anuriċi (ara sezzjoni 4.3).

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Ma twettqux provi kliniċi f'individwi b'indiċi fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' < 10 mL/min jew f'pazjenti li jagħmlu d-dijalisi. Ir-riskju ta' ħsara epatika f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi mnaqqsa b'mod sever (jiġifieri rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR] < 20) jista' jiżdied; dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal tossiċità epatika. Dejta għal pazjenti b'CKD ta' stadju 4 bikri hija aktar limitata milli għal pazjenti fi stadju 1, 2 jew 3 (ara sezzjoni 5.1). Dejta limitata hi disponibbli għal pazjenti bi stadju 4 tardiv ta' CKD (eGFR < 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). L-ebda tagħrif mhux disponibbli għal pazjenti b'CKD stadju 5. It-trattament b'tolvaptan għandu jitwaqqaf jekk l-insuffiċjenza renali timxi għal CKD ta' stadju 5 (ara sezzjoni 4.4).

#### *Indeboliment tal-fwied*

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied il-benefiċċji u r-riskji ta' kura b'Jinarc għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġati b'attenzjoni u l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari (ara sezzjoni 4.4).

Jinarc huwa kontraindikata f'pazjenti b'enzimi tal-fwied elevati u/jew b'sinjali jew sintomi ta' ħsara fil-fwied qabel tinbeda l-kura li jissodisfaw ir-rekwiżiti għall-waqfien permanenti ta' tolvaptan (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh klassijiet A u B).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tolvaptan fi tfal u adolexxenti ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli. Tolvaptan mhux rakkomandat fil-grupp ta' età pedjatrika.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu mingħajr ma jintmagħdu flimkien ma' tazza ilma.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għal benzazepine jew derivati ta' benzazepine (ara sezzjoni 4.4)
- Enzimi tal-fwied elevati u/jew sinjali jew sintomi ta' ħsara fil-fwied qabel ma tinbeda l-kura li jissodisfaw ir-rekwiżiti għall-waqfien permanenti ta' tolvaptan (ara sezzjoni 4.4)
- Anurja
- Tnaqqis qawwi fil-volum
- Ipernatrimija
- Pazjenti li ma jistgħux jipperċepixxu jew jirrispondu għall-għatx
- Tqala (ara sezzjoni 4.6)
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Tossiċità idjosinkratika tal-fwied

Tolvaptan kien assoċjat ma' żidiet idjosinkratiċi ta' alanine u aspartate aminotransferases (ALT u AST) fid-demm ma' każijiet mhux frekwenti ta' żidiet fl-istess waqt fil-bilirubina totali (BT - *bilirubin-total*).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'tolvaptan f'ADPKD, insuffiċjenza tal-fwied akuta li tkun teħtieġ trapjant tal-fwied ġiet rapportata.

Fi prova *double-blind*, ikkontrollata bil-placebo f'pazjenti b'ADPKD, il-perjodu tal-bidu ta' ħsara epatoċellulari (b'żidiet fl-ALT ta'  $> 3 \times \text{ULN}$ ) kien fi żmien 3 sa 14-il xahar mill-bidu tal-kura u dawn iż-żidiet kienu riversibbli, b'ALT jerga' lura għal  $< 3 \times \text{ULN}$  fi żmien xahar sa 4 xhur. Filwaqt li dawn iż-żidiet fl-istess waqt kienu riversibbli bi twaqqif fil-pront ta' tolvaptan, dawn jirrapprezentaw potenzjal ta' ħsara sinifikanti fil-fwied. Bidliet simili bi prodotti mediċinali oħra kienu assoċjati mal-potenzjal li jikkawżaw ħsara irriversibbli fil-fwied u li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8).

**Tobba li jippreskrivu għandhom jikkonformaw kompletament mal-miżuri ta' sigurtà meħtieġa ta' hawn taħt.**

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' ħsara sinifikanti u/jew irriversibbli fil-fwied, huwa meħtieġ ittestjar tad-demm għal transaminases tal-fwied u bilirubina qabel jinbeda Jinarc, dan għandu jitkompla kull xahar għal 18-il xahar u wara dan f'intervalli regolari ta' 3 xhur. Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ fl-istess waqt għal sintomi li jistgħu jindikaw ħsara fil-fwied (bħal għeja, anoreksja, dardir, skumdità fil-parti ta' fuq tal-lemin tal-addome, rimettar, deni, raxx, ħakk, awrina skura jew suffejra).

Jekk pazjent juri livelli mhux normali ta' ALT, AST jew BT qabel tinbeda l-kura li jissodisfaw il-kriterji għal twaqqif permanenti (ara taħt) l-użu ta' tolvaptan huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). F'każ ta' livelli fil-linja bażi mhux normali taħt il-limiti għal twaqqif permanenti il-kura tista' tinbeda biss jekk il-benefiċċji potenzjali tal-kura jiżbqu r-riskji potenzjali u l-ittestjar tal-funzjoni tal-fwied għandu jtkompla aktar spiss. Huwa rakkomandat il-parir ta' epatologu.

Matul l-ewwel 18-il xahar ta' kura, Jinarc jista' jiġi pprovdut biss lill-pazjenti li t-tabib tagħhom ikun iddetermina li l-funzjoni tal-fwied tappoġġja kontinwazzjoni tat-terapija.

Malli jfeġġu sintomi jew sinjali konsistenti ma' ħsara fil-fwied jew jekk jiġu osservati żidiet klinikament sinifikanti mhux normali f'ALT jew AST waqt il-kura, l-għoti ta' Jinarc għandu jiġi interrot minnufih u għandhom jinkisbu testijiet ripetuti inkluż ALT, AST, BT u alkaline phosphatase (AP) kemm jista' jkun malajr (idealment fi żmien 48 siegħa sa 72 siegħa). L-ittestjar għandu jtkompla aktar spiss sakemm is-sintomi/sinjali/anormalitajiet tal-laboratorju jstabilizzaw jew jissolvew, u f'dan il-punt Jinarc jista' jinbeda mill-ġdid.

Prattika klinika kurrenti tissuġġerixxi li terapija b'Jinarc għandha tiġi interrotta wara konferma ta' livelli sostenuti jew li qed jiżdiedu ta' transaminase u għandha titwaqqaf għal kollox jekk jippersistu żidiet sinifikanti u/jew sintomi kliniċi ta' ħsara fil-fwied.

Linji gwida rakkomandati għall-waqfien permanenti jinkludu:

- ALT jew AST > 8 darbiet ULN
- ALT jew AST > 5 darbiet ULN għal aktar minn ġimagħtejn
- ALT jew AST > 3 darbiet ULN u (BT > darbtejn ULN jew Proporzjon Normalizzat Internazzjonali [INR - *International Normalized Ratio*] > 1.5)
- ALT jew AST > 3 darbiet ULN b'sintomi persistenti ta' ħsara fil-fwied innutati fuq.

Jekk il-livelli ta' ALT u AST jibqgħu taħt 3 darbiet il-ULN, it-terapija b'Jinarc tista' titkompla b'attenzjoni, b'monitoraġġ frekwenti bl-istess dożi jew b'dożi aktar baxxi, peress li l-livelli ta' transaminase jidhru li jstabilizzaw waqt terapija kontinwa f'xi pazjenti.

### Aċċess għall-ilma

Tolvaptan jista' jikkawża reazzjonijiet avversi relatati ma' telf ta' ilma bħal għatx, poliurja, nokturja, u pollakjurja (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, il-pazjenti għandu jkollhom aċċess għall-ilma (jew fluwidi akweji oħra) u jkunu kapaċi tixorbu ammonti suffiċjenti ta' dawn il-fluwidi (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jixorbu l-ilma jew fluwidi akweji oħra mal-ewwel sinjal ta' għatx sabiex jiġi evitat għatx eċċessiv jew deidratazzjoni.

Barra dan, il-pazjenti jridu jixorbu minn tazza sa 2 ta' fluwidi qabel jorqdu irrispettivament mill-perċezzjoni ta' għatx u għandhom jerġgħu jixorbu fluwidi matul il-lejl ma' kull episodju ta' nokturja.

### Deidratazzjoni

L-istat tal-volum għandu jiġi mmonitorjat f'pazjenti li qed jieħdu tolvaptan peress li kura b'tolvaptan tista' twassal għal deidratazzjoni severa li tikkostitwixxi fattur ta' riskju għal disfunzjoni tal-kliwi. Monitoraġġ preċiż tal-piż tal-ġisem hu rakkomandat. Tnaqqis progressiv fil-piż tal-ġisem jista' jkun sinjal bikri ta' deidratazzjoni progressiva. Jekk deidratazzjoni ssir evidenti, għandha tittiehed azzjoni xierqa li tista' tinkludi l-ħtieġa li tinterrompi jew tnaqqas id-doża ta' tolvaptan u żżid it-teħid ta' fluwidi. Għandu jkun hemm attenzjoni speċjali f'pazjenti li jkollhom mard li jfjixkel it-teħid xieraq ta' fluwidi jew li huma f'riskju akbar ta' telf ta' ilma eż. F'każ ta' rimettar jew dijarea.

## Ostruzzjoni tal-ħruġ tal-awrina

Il-ħruġ tal-awrina għandu jiġi żgurat. Pazjenti b'ostruzzjoni parzjali tal-ħruġ tal-awrina, per eżempju pazjenti b'ipertrofija tal-prostata jew indeboliment biex jgħaddu l-awrina, għandhom riskju akbar li jiżviluppaw żamma akuta.

## Bilanċ ta' fluwidi u elettroliti

L-istat tal-fluwidi u tal-elettroliti għandu jiġi mmonitorjat fil-pazjenti kollha. L-għoti ta' tolvaptan jinduci akwaresi (tneħħija ta' ilma mingħajr telf ta' elettroliti) abbundanti u jista' jikkawża deidratazzjoni u żidiet ta' sodium fis-serum (ara sezzjoni 4.8) u huwa kontraindikata f'pazjenti ipernatrimiċi (ara sezzjoni 4.3). Għalhekk, kreatinina fis-serum, elettroliti u sintomi ta' żbilanċ fl-elettroliti (eż. sturdament, hażin, palpazzjonijiet, konfużjoni, dgħufija, mixja mhux stabbli, iper-riflessja (*hyper-reflexia*), aċċessjonijiet, koma) għandhom ikunu evalwati qabel u wara l-bidu ta' tolvaptan biex isir monitoraġġ għal deidratazzjoni.

Matul kura fit-tul, l-elettroliti għandhom jiġu mmonitorjati mill-inqas kull tliet xhur.

## Anormalitajiet ta' sodium fis-serum

Anormalitajiet ta' sodium (iponatrimja jew ipernatrimja) qabel il-kura għandhom jiġu kkoreġuti qabel il-bidu ta' terapija b'tolvaptan.

## Anafilassi

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, anafilassi (inkluż xokk anafilattiku u raxx generalizzat) kienet irrappurtata b'mod rari ħafna wara l-għoti ta' tolvaptan. Din it-tip ta' reazzjoni seħħet wara l-ewwel għoti ta' tolvaptan. Pazjenti għandhom jiġu monitorati bir-reqqa waqt it-trattament. Pazjenti b'reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva magħrufa għal benzazepines jew derivati ta' benzazepine (eż., benazepril conivaptan, fenoldopam mesylate jew mirtazapine) jistgħu jkunu ta' riskju għal reazzjoni ta' sensittività eċċessiva għal tolvaptan (ara sezzjoni 4.3).

Jekk isseħħu reazzjoni anafilattika jew reazzjonijiet allergiċi serji oħra, l-għoti ta' tolvaptan għandu jitwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija adattata. Peress li sensittività eċċessiva hija kontraindikazzjoni (ara sezzjoni 4.3) il-kura qatt m'għandha terġa' tinbeda wara reazzjoni anafilattika jew wara reazzjonijiet allergiċi serji oħra.

## Dijabete mellitus

Pazjenti dijabetiċi b'koncentrazzjoni għolja ta' glucose (eż. ta' aktar minn 300 mg/dL) jista' jkollhom psewdoiponatrimja. Din il-kondizzjoni għandha tiġi eskluża qabel u waqt il-kura b'tolvaptan.

Tolvaptan jista' jikkawża iperglicemija (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, pazjenti dijabetiċi kkurati b'tolvaptan għandhom jiġu mmaniġġjati b'attenzjoni. B'mod partikolari, dan japplika għal pazjenti b'dijabete tat-tip II mhux ikkontrollata b'mod adegwat.

## Żidiet fl-aċidu uriku

Tnaqqis fit-tneħħija ta' aċidu uriku mill-kliwi huwa effett magħruf ta' tolvaptan. Fi prova *double blind*, ikkontrollata bi placebo b'pazjenti li għandhom ADPKD, żidiet potenzjalment klinikament sinifikanti fl-aċidu uriku (ta' aktar minn 10 mg/dL) kienu rrapportati b'rata oghla f'pazjenti fuq tolvaptan (6.2 %) meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bil-placebo (1.7 %). Reazzjonijiet avversi ta' gotta kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti kkurati b'tolvaptan (28/961, 2.9 %) milli f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-placebo (7/483, 1.4 %). Barra dan, kien osservat użu akbar ta' allopurinol u ta' prodotti mediċinali oħra li jintużaw biex jimmaniġġjaw il-gotta fil-prova *double blind* ikkontrollata bil-placebo. L-effetti fuq l-aċidu uriku fis-serum huma attribwiti għall-bidliet emodinamiċi riversibbli fil-kliwi li jseħħu bħala rispons għall-effetti ta' tolvaptan fuq l-osmolalità tal-

awrina u jistgħu jkunu klinikament rilevanti. Madankollu, avvenimenti ta' żieda fl-aċidu uriku u/jew gotta ma kinux serji u ma kkawżawx waqfien tat-terapija fil-prova *double blind* ikkontrollata bil-plaċebo. Konċentrazzjonijiet ta' aċidu uriku għandhom jiġu evalwati qabel ma tinbeda t-terapija b'Jinarc, u kif indikat waqt il-kura abbażi tas-sintomi.

#### Effett ta' tolvaptan fuq ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR - *glomerular filtration rate*)

Kien osservat tnaqqis riversibbli fil-GFR fi provi dwar ADPKD fil-bidu tal-kura b'tolvaptan.

#### Mard Kroniku tal-Kliwi

Dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja hija disponibbli għal Jinarc f'pazjenti b'CKD ta' stadju 4 tardiv (eGFR < 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). M'hemmx dejta f'pazjenti b'CKD ta' stadju 5. It-trattament b'tolvaptan għandu jitwaqqaf jekk l-insuffiċjenza tal-kliwi timxi għal CKD ta' stadju 5.

#### Lactose

Jinarc fih lactose bħala eċċipjent. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' tolvaptan

##### *Inibituri ta' CYP3A*

L-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li huma inibituri moderati ta' CYP3A (eż. amprenavir, apreptant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, imatinib, verapamil) jew inibituri qawwija ta' CYP3A (eż. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin) iżidu l-espożizzjoni għal tolvaptan.

L-għoti ta' tolvaptan flimkien ma' ketoconazole wassal għal żieda ta' 440 % fl-erja taħt il-kurva (AUC - *area under the curve*) tal-konċentrazzjoni-ħin u żieda ta' 248 % fil-konċentrazzjoni massima osservata fil-plażma ( $C_{max}$  - *maximum plasma concentration*) ta' tolvaptan.

L-għoti flimkien ta' tolvaptan u fluconazole, inibituri moderati ta' CYP3A, irriżulta f'żieda ta' 200 % u 800 % fl-AUC u  $C_{max}$  rispettivament ta' tolvaptan.

L-għoti ta' tolvaptan flimkien ma' meraq tal-grejpfrut, inibitur moderat sa qawwi ta' CYP3A, ipproduċa irduppar tal-konċentrazzjonijiet massimi ta' tolvaptan ( $C_{max}$ ).

Tnaqqis fid-doża ta' tolvaptan hu rakkomandat għal pazjenti waqt li jkunu qed jiehdu inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti li qed jiehdu inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A għandhom jiġu mmanigġjati b'attenzjoni, b'mod partikolari jekk l-inibituri jkunu qed jittiehdu b'mod aktar frekwenti minn darba kuljum.

##### *Indutturi ta' CYP3A*

L-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A (eż. rifampicin) inaqqas l-espożizzjoni u l-effikaċja ta' tolvaptan. L-għoti ta' tolvaptan flimkien ma' rifampicin inaqqas is- $C_{max}$  u l-AUC ta' tolvaptan b'madwar 85 %. Għalhekk, l-għoti ta' tolvaptan flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A (eż. rifampicin, rifabutin, rifapentine, phenytoin, carbamazepine, u St. John's Wort) għandu jjiġi evitat.

##### *Għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li jżidu l-konċentrazzjoni ta' sodium fis-serum*

M'hemmx esperjenza minn provi kliniċi kkontrollati bl-użu ta' tolvaptan flimkien ma' soluzzjoni ipertonika ta' soluzzjoni ta' sodium chloride, formulazzjonijiet orali ta' sodium, u prodotti mediċinali li jżidu l-konċentrazzjoni tas-sodium fis-serum. Prodotti mediċinali b'kontenut għoli ta' sodium bħal



preparazzjonijiet analġeżiċi effervexxenti u ċertu kura għal dispepsja li fiha s-sodium ukoll jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni tas-sodium fis-serum. L-użu ta' tolvaptan flimkien ma' prodotti mediċinali li jżidu l-konċentrazzjoni tas-sodium fis-serum jista' jwassal għal riskju oghla għall-iżvilupp ta' ipernatrimja (ara sezzjoni 4.4) u għalhekk mhux rakkomandat.

#### *Dijuretiċi*

Tolvaptan ma' giex studjat b' mod estensiv flimkien ma' dijuretiċi f'ADPKD. Filwaqt li ma' jidherx li hemm effett sinergistiku jew addittiv bl-użu ta' tolvaptan flimkien ma' dijuretiċi loop u thiazide, kull klassi ta' sustanza għandha l-potenzjal li twassal għal deidratazzjoni severa, li tikkostitwixxi fattur ta' riskju għal disfunzjoni tal-kliewi. Jekk deidratazzjoni jew disfunzjoni tal-kliewi ssir evidenti, għandha tittiehed azzjoni xierqa li tista' tinkludi l-ħtieġa li dozi ta' tolvaptan u/jew ta' dijuretiċi jiġu interrotti jew imnaqqsu u zieda fit-teħid ta' fluwidi. Kawżi potenzjali oħrajn ta' disfunzjoni tal-kliewi jew ta' deidratazzjoni għandhom jiġu evalwati u ndirizzati.

#### Effett ta' tolvaptan fuq il-farmakokinetiċi ta' prodotti oħra

##### *Sottostrati ta' CYP3A*

F'individwi f'saħħithom, tolvaptan, sottostrat ta' CYP3A, ma' kellu l-ebda effett fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' xi sottostrati oħra ta' CYP3A (eż. warfarin jew amiodarone). Tolvaptan zied il-livelli fil-plażma ta' lovastatin b' 1.3 sa 1.5 darbiet. Għalkemm din iż-żieda m'għandhiex rilevanza klinika, tindika li tolvaptan potenzjalment jista' jżid l-espożizzjoni għal sottostrati ta' CYP3A4.

##### *Sottostrati ta' trasportaturi*

Studji *in-vitro* jindikaw li tolvaptan huwa sottostrat u inibitur kompetittiv ta' P-glycoprotein (P-gp). Studji *in-vitro* jindikaw li tolvaptan jew il-metabolit oxobutyric tiegħu jista' jkollhom il-potenzjal li jinibixxu t-trasportaturi OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP u OCT1. Konċentrazzjonijiet fi stat fiss (*steady state concentrations*) ta' digoxin żdiedu (b' 1.3 darbiet fil-konċentrazzjoni massima [ $C_{max}$ ] osservata fil-plażma u b' 1.2 darbiet fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni-ħin tul l-intervall tad-dożaġġ [ $AUC_{\tau}$ ]) meta jingħata flimkien ma' dozi multipli ta' 60 mg kuljum ta' tolvaptan. Pazjenti li jirċievu digoxin jew sottostrati oħra ta' P-gp b' indiċi terapewtiku (*therapeutic index*) dejjaq (eż. dabigatran) għalhekk għandhom jiġu mmaniġġjati b' attenzjoni u evalwati għal effetti eċċessivi meta kkurati b' tolvaptan. Statins li ntużaw l-aktar spiss fil-prova piviali ta' fażi 3 ta' tolvaptan (eż. rosuvastatin u pitavastatin) huma sottostrati ta' OATP1B1 jew OATP1B3, madankollu ma' kienet osservata l-ebda differenza fil-profil ta' każijiet avversi matul il-prova piviali ta' fażi 3 għal tolvaptan f'ADPKD. Jekk sottostrati ta' OATP1B1 u OATP1B3 (eż. statins bħal rosuvastatin u pitavastatin), sottostrati ta' OAT3 (eż., methotrexate, ciprofloxacin), sottostrati ta' BCRP (eż. sulfasalazine) jew sottostrati ta' OCT1 (eż. metformin) jingħataw flimkien ma' tolvaptan, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati b' attenzjoni u evalwati għal effetti eċċessivi ta' dawn il-mediċini.

##### *Dijuretiċi jew prodott(i) mediċinali kontra l-pressjoni għolja mhux dijuretiċi*

Il-pressjoni tad-demem meta wiehed ikun wieqaf ma' kienetx imkejla b' rutina fi provi b'ADPKD. Għalhekk riskju ta' pressjoni ortostatika/tal-pożizzjoni baxxa minhabba interazzjoni farmakodinamika ma' tolvaptan ma' jistax jiġi eskluż.

##### *Għoti flimkien ma' analogi ta' vasopressin*

Minbarra l-effett tiegħu fuq il-kliewi li jneħħi l-ilma mingħajr telf ta' elettroliti, tolvaptan huwa kapaċi li jimblokka r-riċetturi vaskulari V2 ta' vasopressin involuti fir-reħa ta' fatturi ta' koagulazzjoni (eż. fattur von Willebrand) miċ-ċelluli tal-endotelju. Għalhekk, l-effett ta' analogi ta' vasopressin bħal desmopressin jistgħu jiġu attenwati f'pazjenti li jużaw dawn l-analogi biex jipprevjenu jew jikkontrollaw fsada meta jingħataw flimkien ma' tolvaptan. Mhux rakkomandat li Jinarc jingħataw flimkien ma' analogi ta' vasopressin.

##### *Tipjip u alkoħol*

Dejta relatata ma' storja ta' tipjip jew ta' teħid ta' alkoħol fi provi dwar ADPKD hija wisq limitata biex jiġu determinati interazzjonijiet possibbli ta' tipjip jew alkoħol mal-effikaċja u mas-sigurtà ta' kura għal ADPKD b' tolvaptan.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' tolvaptan f'nisa tqal. Studji fl-annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Jinarc mhux rakkomandat f'nisa li jistgħu joħorgu tqal li mhux jużaw metodi adegwati ta' kontraċezzjoni.

Jinarc huwa kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

### Treddigh

Mhux magħruf jekk tolvaptan jgħix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fil-firien urew eliminazzjoni ta' tolvaptan fil-ħalib. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Jinarc hu kontraindikata waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

### Fertilità

Studji fl-annimali urew effetti fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf.

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Jinarc għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Meta ssuq vetturi jew tuża magni wiehed għandu jikkunsidra li kultant jistgħu jsehħu sturdament, astenja jew gheja.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni u li huma farmakodinamikament prevedibbli huma għatx, poliurja, nokturja, u pollakjurja li jsehħu f'madwar 55 %, 38 %, 29 % u 23 % tal-pazjenti, rispettivament. Barra dan, tolvaptan kien assoċjat ma' židiet idjosinkratiċi ta' alanine aminotransferase (ALT; 4.4 %) u aspartate aminotransferases (AST; 3.1 %) fid-demmi b'każijiet mhux frekwenti ta' židiet fl-istess waqt fil-bilirubina totali (BT; 0.2 %).

### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

L-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) assoċjati ma' terapija b'tolvaptan huma miġbura f'tabella hawn taħt. It-tabella hi bbażata fuq reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi u/jew użu wara t-tqegħid fis-suq.

L-ADRs kollha huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza; komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma preżentati skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi rrapportati waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ma tistax tigi stabbilita peress li dawn jiġu minn rapporti spontanji. Għaldaqstant, il-frekwenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi hi kkwalifikata bħala "mhux magħruf".

	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>	<b>Mhux maghrufa</b>
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>				Xokk anafilattiku, Raxx generalizzat
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	Polidipsija	Deidratazzjoni, Ipernatrimija, Tnaqqis fl-aptit, Iperuricemija, Iperglicemija, Gotta		
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		Insomnja		
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	Ugigh ta' ras, Sturdament	Tibdil fit-togħma, Sinkope		
<b>Disturbi fil-qalb</b>		Palpitazzjonijiet		
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>		Qtugh ta' nifs		
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	Dijarea, Ħalq xott	Ugigh ta' żaqq, Nefha addominali, Stitikezza, Dispepsja, Marda ta' rifluss gastroesofagali		
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>		Funzjoni tal-fwied mhux normali		Insuffiċjenza tal-fwied akuta <sup>1</sup>
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>		Ġilda xotta, Raxx, Ħakk, Urtikarja		
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		Artralġja, Spażmi fil-muskoli, Majalġja		
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	Nokturja, Pollakjurja, Poliurja			
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Gheja, Ghatx	Astenja		
<b>Investigazzjonijiet</b>		Żieda ta' alanine aminotransferase, Żieda ta' aspartate aminotransferase, Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-piż	Żieda fil-bilirubina	

<sup>1</sup> osservat wara t-tqeghid fis-suq b'tolvaptan f'AKPKD. Trapjant tal-fwied kien mehtieg.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Riżultati tal-laboratorju*

Żieda (>3 × limitu ta' fuq tan-normal [ULN]) ta' ALT kienet osservata f'4.4 % (42/958) ta' pazjenti fuq tolvaptan u 1.0% (5/484) ta' pazjenti fuq placebo, waqt li żieda (>3 × ULN) ta' AST kienet osservata f'3.1 % (30/958) ta' pazjenti fuq tolvaptan u 0.8 % (4/484) ta' pazjenti fuq il-placebo fi

prova double-blind, bil-plaċebo bħala kontroll fuq pazjenti b'AKPKD. Tnejn (2/957, 0.2 %) minn dawn il-pazjenti trattati b'tolvaptan, kif ukoll it-tielet pazjent minn prova ta' estensjoni bit-ticketta tidher, urew židiet tal-enzimi epatiċi ( $>3 \times \text{ULN}$ ) b'židiet konkomitanti fil-BT ( $>2 \times \text{ULN}$ ).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Doži orali singoli sa 480 mg (4 darbiet id-doża massima rakkomandata ta' kuljum) u doži multipli sa 300 mg darba kuljum għal 5 ijiem ġew ittollerati tajjeb fi provi f'individwi f'saħħithom. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal intossikazzjoni b'tolvaptan. Is-sinjali u s-sintomi ta' doża eċċessiva akuta jistgħu jiġu antiċipati li jkunu dawk ta' effett farmakoloġiku eċċessiv: žieda fil-koncentrazzjoni tas-sodium fis-serum, poliurja, għatx u deidratazzjoni/ipovolemija.

Ma kienet osservata l-ebda mortalità fil-firien jew klieb wara doži orali singoli ta' 2,000 mg/kg (l-ogħla doża possibbli). Doża orali waħda ta' 2,000 mg/kg kienet letali fil-ġrieden u sintomi ta' tossiċità fil-ġrieden affettwati inkludew tnaqqis fl-attività lokomotorja, mixja mxengla, roġħda u ipotermja.

F'pazjenti b'suspett ta' doża eċċessiva ta' tolvaptan, hija rakkomandata valutazzjoni tas-sinjali vitali, tal-koncentrazzjonijiet tal-elettroliti, tal-ECG u tal-istat tal-fluwidi. Sostituzzjoni xierqa tal-ilma u/jew tal-elettroliti għandha tikompla sakemm l-akwaresi tbatti. Id-dijalisi tista' ma tkunx effettiva biex tneħhi tolvaptan minħabba l-affinità għolja tiegħu li jehel ma' proteini fil-plażma umana ( $> 98 \%$ ).

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Dijuretiċi, antagonisti ta' vasopressin, Kodiċi ATC: C03XA01.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tolvaptan huwa antagonist ta' vasopressin li jimblokka speċifikament l-irbit ta' arginine vasopressin (AVP) fir-riċetturi V2 tal-porzjonijiet tat-tarf (*distal portions*) tan-nefron. L-affinità ta' tolvaptan għar-riċettur V2 tal-bniedem hija 1.8 darbiet aktar minn dik ta' AVP indiġenu.

#### Effetti farmakodinamiċi

L-effetti farmakodinamiċi ta' tolvaptan kienu determinati f'individwi f'saħħithom u f'individwi b'ADPKD tul stadji 1 sa 4 ta' CKD. L-effetti fuq it-tneħħija ta' ilma hieles u fuq il-volum tal-awrina huma evidenti tul l-istadji kollha ta' CKD b'effetti assoluti iżgħar osservati fi stadji aktar avanzati, konsistenti man-numru dejjem jonqos ta' nefroni li jiffunzjonaw b'mod sħiħ. Tnaqqis akut fil-medja tal-volum totali tal-kliwi kien osservat ukoll wara 3 ġimġat ta' terapija fl-istadji kollha ta' CKD, li varja minn  $-4.6 \%$  għal stadju 1 ta' CKD sa  $-1.9 \%$  għal stadju 4 ta' CKD.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Il-fokus primarju tal-programm kliniku għall-iżvilupp ta' pilloli tolvaptan għall-kura ta' ADPKD huwa prova pivali waħda, multinazzjonali, ta' fażi 3, randomised, ikkontrollata bil-plaċebo li fiha is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' korsijiet ta' doża orali maqsuma ta' tolvaptan (ittitrata bejn 60 mg/jum u 120 mg/jum) kienu mqabbla mal-plaċebo f'1,445 individwu adult b'ADPKD.

B'kollox, madwar id-dinja tlestew 14-il prova klinika li kienu jinvolvu tolvaptan bhala appogg għall-indikazzjoni ta' ADPKD, li jinkludu 8 provi fl-Istati Uniti, wahda fl-Olanda, 3 fil-Ġappun, wahda fil-Korea u l-prova pivitali multinazzjonali ta' fazi 3.

Il-prova pivitali ta' fazi 3 (TEMPO 3:4, 156-04-251) inkludiet individwi minn 129 ċentru fl-Ameriki, il-Ġappun, l-Ewropa u pajjiżi oħra. L-għan primarju ta' din il-prova kien li tiġi evalwata l-effikaċja fit-tul ta' tolvaptan f'ADPKD permezz tar-rata ta' bidla (normalizzata bhala persentaġġ; %) fil-volum totali tal-kliewi (TKV - *total kidney volume*) (%) għall-individwi kkurati b'tolvaptan meta mqabbel ma' individwi kkurati bil-plaċebo. F'din il-prova total ta' 1,445 pazjent adult (età ta' 18-il sena sa 50 sena) b'evidenza ta' ADPKD bikrija u li qed tavanza malajr (li tissodisfa l-kriterju ta' Ravine modifikat, TKV ta'  $\geq 750$  mL, tnehhija stmata tal-kreatinina  $\geq 60$  mL/min) kienu randomised 2:1 għall-kura b'tolvaptan jew bi plaċebo. Il-pazjenti kienu kkurati għal perjodu massimu ta' 3 snin.

Il-gruppi ta' tolvaptan (n = 961) u ta' plaċebo (n = 484) kienu mqabbla tajjeb f'termini ta' sess b'età medja ta' 39 sena. Il-kriterji ta' inkluzjoni identifikaw pazjenti li fil-linja bażi kellhom evidenza ta' progressjoni bikrija tal-marda. Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom rata medja ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) ta' 82 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Mard Kroniku tal-Kliewi – Kollaborazzjoni ta' Epidemjologija: CKD-EPI) b'79% li kellhom pressjoni għolja u TKV medju ta' 1,692 mL (aġġustat għat-tul 972 mL/m). Madwar 35 % tal-individwi kellhom CKD ta' stadju 1, 48 % kellhom CKD stadju 2, u 17 % kellhom CKD stadju 3 (eGFR<sub>CKD-EPI</sub>). Filwaqt li dawn il-kriterji kienu utli biex issaħħu l-popolazzjoni tal-istudju b'pazjenti li kienu qed javvanzaw b'mod rapidu, analiżi tas-sottogrupp ibbażata fuq kriterji ta' stratifikazzjoni (età, TKV, GFR, Albuminurja, Pressjoni għolja) tindika li l-preżenza ta' fatturi ta' riskju bħal dawn f'età iżgħar tbassar progressjoni tal-marda aktar rapida.

Ir-riżultati tal-punt finali primarju (*primary endpoint*), ir-rata ta' bidla f'TKV għall-individwi *randomised* għal tolvaptan (normalizzati bhala persentaġġ, %) imqabbla mar-rata ta' bidla għall-individwi fuq il-plaċebo, kienu statistikament sinifikanti ħafna. Ir-rata ta' żieda f'TKV fuq 3 snin kienet inqas b'mod sinifikanti għall-individwi kkurati b'tolvaptan milli għall-individwi li ngħataw plaċebo: 2.80 % kull sena kontra 5.51 % kull sena, rispettivament (proporzjon ta' medja ġeometrika (*ratio of geometric mean*) 0.974; CI ta' 95 % 0.969 sa 0.980; p < 0.0001).

Il-punti finali sekondarji (*secondary endpoints*) speċifikati minn qabel kienu ttestjati b'mod sekwenzjali. Il-punt finali sekondarju kompost kruċjali (*key secondary composite endpoint*) (progressjoni ta' ADPKD) kien iż-żmien sakemm sehnew avvenimenti multipli ta' progressjoni klinika ta':

- 1) Aggravar tal-funzjoni tal-kliewi (definita bhala tnaqqis persistenti [riprodott fuq mill-inqas g'imagħtejn] ta' 25 % fil-kreatinina reċiproka fis-serum waqt il-kura [mit-tmiem tat-titrazzjoni sal-aħħar vista waqt li fuq il-medicina])
- 2) Uġiġh fil-kliewi li huwa medikament sinifikanti (definit bhala li jeħtieġ lif mix-xogħol bl-ordni tat-tabib, analġeżiċi tal-aħħar għażla, interventi narkotiċi u anti-noċicettivi, radjuloġiċi jew kirurġiċi)
- 3) Aggravar ta' pressjoni għolja
- 4) Aggravar ta' albuminurja

Ir-rata relattiva ta' avvenimenti relatati ma' ADPKD naqset bi 13.5 % f'pazjenti kkurati b'tolvaptan, (proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*), 0.87; CI ta' 95 %, 0.78 sa 0.97; p = 0.0095).

Ir-riżultat tal-punt finali sekondarju kompost kruċjali (*key secondary composite endpoint*) huwa primarjament attribwit għall-effetti fuq funzjoni tal-kliewi li qed taggrava u fuq uġiġh fil-kliewi li huwa medikament sinifikanti. L-avvenimenti tal-funzjoni tal-kliewi kienu 61.4 % inqas probabbli għal tolvaptan meta mqabbel ma' plaċebo (proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*), 0.39; CI ta' 95 %, 0.26 sa 0.57; p nominali ta' < 0.0001), filwaqt li avvenimenti ta' uġiġh fil-kliewi kienu 35.8 % inqas probabbli f'pazjenti kkurati b'tolvaptan (proporzjon ta' periklu (*hazard ratio*), 0.64; CI ta' 95 %, 0.47 sa 0.89; p nominali = 0.007). B'kuntrast, ma kien hemm l-ebda effett ta' tolvaptan fuq il-progressjoni ta' pressjoni għolja jew ta' albuminurja.

TEMPO 4:4 huwa studju ta' estensjoni open-label li jinkludi 871 pazjent li temmew TEMPO 3:4 minn 106 centru mifruxa fuq 13-il pajjiż. Din il-prova evalwat l-effetti ta' tolvaptan fuq is-sigurtà, TKV u eGFR f'pazjenti li nghataw kura attiva għal 5 snin (kura bikrija), imqabbla ma' pazjenti kkurati bi placebo għal 3 snin li mbagħad ġew maqluba għal kura attiva għal sentejn (kura tardiva).

Il-punt finali primarju għal TKV ma jagħraf differenza fit-tibdil (-1.7 %) fuq il-medda ta' 5 snin ta' kura bejn pazjenti kkurati b'mod bikri u b'mod tardiv fil-limitu statistikament sinifikanti deċiż minn qabel ( $p = 0.3580$ ). It-trajettorja ta' tkabbir ta' TKV fiż-żewġ gruppi kienet imnaqqsqa, relattiva ma' placebo fl-ewwel 3 snin, li tissuggerixxi li kemm il-pazjenti kkurati b'tolvaptan b'mod bikri u b'mod tardiv ibbenefikaw b'mod simili.

Testijiet għal punt sekondarju finali għall-persistenza ta' effetti pożittivi fuq il-funzjoni renali kienu jindikaw li l-preservazzjoni ta' eGFR osservata fi tmien il-prova ewlenija ta' TEMPO 3:4 (3.01 sa 3.34 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> f'visti 1 u 2 ta' inseqwitu) setgħu jiġu preservati fit-trattament bit-tikketta tingħaraf. Din id-differenza kienet miżmuma fl-analiżi tal-Kejl Ripetut tal-Mudell ta' Effett Imħallat (MMRM – *Mixed effect Model Repeat Measurement*) speċifikata minn qabel (3.15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 95 % CI 1.462 sa 4.836,  $p = 0.0003$ ) u b'analizi ta' sensitività fejn il-linja bażi tad-dejta eGFR kienet imressqa 'il quddiem (2.64 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 95 % CI 0.672 sa 4.603,  $p = 0.0086$ ). Din id-dejta tissuggerixxi li tolvaptan jista' jbaxxi r-rata tat-tnaqqis tal-funzjoni renali, u li dawn il-benefiċċji jipersistu kemm iddum tingħata t-terapija.

Attwalment mhemmx dejta disponibbli għal perijodu ta' żmien itwal li turi jekk terapija fit-tul b'tolvaptan tkomplex tnaqqas ir-rata ta' tnaqqis tal-funzjoni renali u jekk taffettwax l-effetti kliniċi ta' ADPKD, li jinkludu dewmien għall-bidu tal-marda tal-kliewi tal-aħħar stadju.

Il-ġenotipar għal ġeni ta' *PKD1* u *PKD2* saru fil-maġġoranza tal-pazjenti li dahhlu għall-istudju ta' estensjoni b'tikketta tingħaraf (TEMPO 4:4) imma r-riżultati għadhom mhumiex magħrufa.

Wara s-sentejn addizzjonali ta' trattament b'tolvaptan, li rriżultaw f'total ta' 5 snin b'terapija b'tolvaptan ma ġie identifikat l-ebda sinjal ġdid ta' sigurtà.

Il-prova multicentrika, internazzjonali, b'irtirar każwali, bil-placebo bhala kontroll, double-blind, 156-13-210 ta' fażi 3 qabblet l-effikaċja u s-sigurtà ta' tolvaptan (45 mg/jum sa 120 mg/jum) mal-placebo f'pazjenti li kienu kapaċi jittolleraw tolvaptan matul titrazzjoni ta' hames ġimgħat u f'perijodu ta' thejjija fuq tolvaptan. Il-prova użat pjan ta' rtirar każwalizzat, biex jarrikkixxi għal pazjenti li kienu kapaċi jittolleraw tolvaptan għal perijodu ta' 5 ġimgħat, single-blind, qabel l-għażla każwali, li kien jikkonsisti minn perijodu ta' titrazzjoni ta' ġimgħatejn u perijodu ta' thejjija (run-in period) ta' 3 ġimgħat. Il-pjan kien maħsub biex jimminimizza l-impatt ta' waqfien bikri u tagħrif nieqes dwar il-punti finali tal-prova.

Total ta' 1,370 pazjent (etajiet 18-il sena sa 65 sena) b'CKD b'eGFR ta' bejn 25 u 65 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jekk iżgħar minn 56 sena; jew eGFR bejn 25 u 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, flimkien ma' tnaqqis fl-eGFR >2.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/sena jekk bejn l-etajiet ta' 56 sena sa 65 sena kienu magħżula b'mod każwali biex jiehdu jew tolvaptan ( $n = 683$ ) jew placebo ( $n = 687$ ) u kienu trattati għal perijodu ta' 12-il xahar.

Għall-individwi magħżula b'mod każwali, l-eGFR medju, fil-linja bażi kien ta' 41 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD-EPI) u TKV storiku, disponibbli f'318 (23 %)-il individwu, kellu medja ta' 2,026 mL. Madwar 5 %, 75 % u 20 % kellhom eGFR ta' 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew aktar (CKD stadju 2), jew inqas minn 60 u aktar minn 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (CKD stadju 3) jew inqas minn 30 imma aktar minn 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (stadju 4 ta' CKD), rispettivament. L-istadju 3 ta' CKD jista' jiġi sottodiviz għal stadju 3a 30 % (eGFR 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> għal inqas minn 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) u stadju 3b 45 % (eGFR bejn 30 u 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

Il-punt finali primarju tal-prova kien il-bidla fir-rata ta' eGFR mil-livelli tal-linja bażi ta' qabel it-trattament sal-valutazzjoni wara t-trattament. F'pazjenti trattati b'tolvaptan it-tnaqqis f'eGFR kien b'mod sinifikanti inqas milli f'pazjenti trattati bi placebo ( $p < 0.0001$ ). Id-differenza fit-trattament fil-bidla eGFR osservata f'din il-prova kienet ta' 1.27 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, li tirrapreżenta tnaqqis ta' 35 %

fil-medji LS ta' bidla f'eGFR ta'  $-2.34 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  fil-grupp ta' tolvaptan relattiv għal  $-3.61 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  fil-grupp tal-placebo osservat fuq il-perijodu ta' sena. Il-punt finali sekondarju ewlieni kien paragon tal-effikaċja tat-trattament ta' tolvaptan kontra placebo fit-tnaqqis tad-deklin tal-inklinazzjoni ta' eGFR annwalizzata fil-punti kollha mkejla tal-hin tal-prova. Dan it-tagħrif wera benefiċċju sinjifikanti minn tolvaptan kontra placebo ( $p < 0.0001$ ).

Ġew osservati effetti ta' trattament simili u konsistenti meta paragonati mal-placebo fl-analiżi tas-sottogrupp tal-punti finali primarji u sekondarji skont l-istadju CKD għal individwi fi Stadji 2, 3a, 3b u stadju 4 bikri (eGFR 25 sa 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) fil-linja bażi.

Analiżi speċifikata minn qabel ta' sottogrupp ssuġġeriet li tolvaptan kellu effett inqas f'pazjenti akbar minn 55 sena, sottogrupp żgħir b'rata notevolment inqas ta' tnaqqis f'eGFR.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'tolvaptan f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-marda poliċistika tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara għoti orali, tolvaptan jiġi assorbit malajr bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jseħħu madwar sagħtejn wara d-dożagġ. Il-bijodisponibilità assoluta (*absolute bioavailability*) ta' tolvaptan hija madwar 56 %. Għoti ta' tolvaptan ma' ikla b'hafna xaħam żied il-konċentrazzjonijiet massimi ta' tolvaptan sa darbtejn iżda ma biddilx l-AUC. Għalkemm ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhix magħrufa, id-doża ta' filgħodu għanda tittiehed fuq stonku vojta biex jitnaqqas ir-riskju mhux neċessarju ta' żieda fl-espożizzjoni massima (ara sezzjoni 4.2).

### Distribuzzjoni

Wara doži orali singoli ta'  $\geq 300 \text{ mg}$ , il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jidhru li jilhqqu l-quċċata, possibilment minhabba saturazzjoni ta' assorbiment. Tolvaptan jeħel b'mod riversibbli (98 %) mal-proteini tal-plażma.

### Bijotransformazzjoni

Tolvaptan huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied kważi esklussivament minn CYP3A. Tolvaptan huwa sottostrat dgħajjed ta' CYP3A4 u ma jidhirx li għandhu xi attività inibitorja. Studji *in vitro* indikaw li tolvaptan m'għandu l-ebda attività inibitorja għal CYP3A. Kienu identifikati erbatax-il metabolit fil-plażma, fl-awrina u fl-ippurgar; kollha hlief wiehed kienu metabolizzati wkoll minn CYP3A. Il-metabolit oxobutyric acid biss huwa preżenti f'aktar minn 10 % tar-radjuattività totali fil-plażma; l-oħrajn kollha huma preżenti f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi minn tolvaptan. Il-metaboliti ta' tolvaptan għandhom kontribuzzjoni żgħira jew m'għandhom l-ebda kontribuzzjoni għall-effett farmakoloġiku ta' tolvaptan; il-metaboliti kollha m'għandhom l-ebda attività antagonista jew għandhom attività antagonista żgħira għar-riċetturi V2 umani meta mqabbla ma' tolvaptan. Il-*half-life* ta' eliminazzjoni terminali hija ta' madwar 8 sigħat u konċentrazzjonijiet fi stat fiss (*steady state concentrations*) ta' tolvaptan jinkisbu wara l-ewwel doża.

### Eliminazzjoni

Inqas minn 1 % tas-sustanza attiva intatta titteħħa mhux mibdula fl-awrina. Esperimenti b'tolvaptan radjutikkettjat urew li 40 % tar-radjuattività kienet irkuprata fl-awrina u 59 % kienet irkuprata fl-ippurgar, fejn tolvaptan mhux mibdul kien jammonta għal 32 % tar-radjuattività. Tolvaptan huwa biss komponent minuri fil-plażma (3 %).

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Wara doži orali singoli, il-valuri ta'  $C_{max}$  juru židiet inqas minn proporzjonali mad-doža minn 30 sa 240 mg u wara jilhq quċcata b' doži minn 240 mg sa 480 mg, l-AUC tiždied b' mod lineari.

Wara dožaġġ multiplu darba kuljum ta' 300 mg, l-espożizzjoni għal tolvaptan ždiedet biss b' 6.4 darbiet meta mqabbel ma' doža ta' 30 mg. Għal korsijiet ta' doža maqsuma ta' 30 mg/jum, 60 mg/jum u 120 mg/jum f' pazjenti b' ADPKD, l-espożizzjoni għal tolvaptan (AUC) tiždied b' mod lineari.

## Farmakokinetika f' popolazzjonijiet speċjali

### *Età*

It-tneħħija ta' tolvaptan mhux affettwata b' mod sinifikanti mill-età.

### *Indeboliment fil-fwied*

L-effett ta' funzjoni tal-fwied indebolita b' mod ħafif jew moderat (Child-Pugh klassijiet A u B) fuq il-farmakokinetika ta' tolvaptan kien investigat f' 87 pazjent b' marda tal-fwied ta' origini varji. Ma kinux osservati bidliet klinikament sinifikanti fit-tneħħija ta' doži li jvarjaw minn 5 mg sa 60 mg. Hemm disponibbli tagħrif limitat ħafna f' pazjenti b' indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C).

F' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f' pazjenti b' edima tal-fwied, l-AUC ta' tolvaptan f' pazjenti b' indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C) u ħafif jew moderat (Child-Pugh klassijiet A u B) kienet 3.1 darbiet u 2.3 darbiet oġhla minn dik f' individwi f' saħħithom.

### *Indeboliment fil-kliewi*

F' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni għall-pazjenti b' ADPKD, il-konċentrazzjonijiet ta' tolvaptan ždiedu, meta mqabbla ma' individwi f' saħħithom, hekk kif il-funzjoni tal-kliewi naqset taħt eGFR ta' 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Tnaqqis ta' eGFR<sub>CKD-EPI</sub> minn 72.2 sa 9.79 (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) kien assoċjat ma' tnaqqis ta' 32 % fit-tneħħija totali mill-ġisem.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Teratoġenicità kienet osservata fi fniek li ngħataw 1,000 mg/kg/jum (2.6 darbiet l-espożizzjoni tad-doža massima umana rakkomandata ta' 120 mg/jum). Ma kinux osservati effetti teratoġeniċi fil-fniek bi 300 mg/kg/jum (1.2 drabi tal-espożizzjoni tad-doža massima umana rakkomandata ta' 120 mg/jum). Fi studju qabel u wara t-twelid fil-firien, kienu osservati ossifikazzjoni ttardjata u piż tal-ġisem tal-frieħ innaqqas bid-doža għolja ta' 1,000 mg/kg/jum.

Żewġ studji dwar il-fertilità fil-firien urew effetti fuq il-ġenerazzjoni tal-ġenituri (tnaqqis fil-konsum tal-ikel u fiż-żieda fil-piż tal-ġisem, salivazzjoni), iżda tolvaptan ma kellux effett fuq l-eżekuzzjoni riproduttiva fl-irġiel u ma kienx hemm effetti fuq il-feti. Fin-nisa, kienu osservati ċikli *oestrus* mhux normali fiż-żewġ studji.

Il-livell fejn ma kien osservat l-ebda effett avvers (NOAEL - *no observed adverse effect level*) fuq ir-riproduzzjoni fin-nisa (100 mg/kg/jum) kien madwar 4.4 darbiet l-espożizzjoni tad-doža massima umana rakkomandata ta' 120 mg/jum.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Maize starch  
Hydroxypropylcellulose  
Lactose monohydrate



Magnesium stearate  
Microcrystalline cellulose  
Indigo carmine aluminium lake

## **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

### Jinarc 15 mg pilloli

7 jew 28 pillola f'folja tal-PVC/fojl tal-aluminju

### Jinarc 30 mg pilloli

7 jew 28 pillola f'folja tal-PVC/fojl tal-aluminju

### Jinarc 15 mg pilloli + Jinarc 45 mg pilloli

14-il pillola f'folja 1 tal-PVC/aluminju b'7 × 15 mg u 7 × 45 mg pilloli  
28 pillola f'2 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju b'7 × 15 mg u 7 × 45 mg pilloli  
56 pillola f'4 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju b'7 × 15 mg u 7 × 45 mg pilloli

14-il pillola f'folja waħda tal-PVC/fojl tal-aluminju f'kartuna għall-kartiera b'7 × 15 mg u 7 × 45 mg pilloli  
28 pillola f'2 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju f'kartuna għall-kartiera b'7 × 15 mg u 7 × 45 mg pilloli  
56 pillola f'4 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju f'kartuna għall-kartiera b'7 × 15 mg u 7 × 45 mg pilloli

### Jinarc 30 mg pilloli + Jinarc 60 mg pilloli

14-il pillola f'folja 1 tal-PVC/aluminju b'7 × 30 mg u 7 × 60 mg pilloli  
28 pillola f'2 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju b'7 × 30 mg u 7 × 60 mg pilloli  
56 pillola f'4 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju b'7 × 30 mg u 7 × 60 mg pilloli

14-il pillola f'folja waħda tal-PVC/fojl tal-aluminju f'kartuna għall-kartiera b'7 × 30 mg u 7 × 60 mg pilloli  
28 pillola f'2 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju f'kartuna għall-kartiera b'7 × 30 mg u 7 × 60 mg pilloli  
56 pillola f'4 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju f'kartuna għall-kartiera b'7 × 30 mg u 7 × 60 mg pilloli

### Jinarc 30 mg pilloli + Jinarc 90 mg pilloli

14-il pillola f'folja 1 tal-PVC/aluminju b'7 × 30 mg u 7 × 90 mg pilloli  
28 pillola f'2 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju b'7 × 30 mg u 7 × 90 mg pilloli  
56 pillola f'4 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju b'7 × 30 mg u 7 × 90 mg pilloli

14-il pillola f'folja waħda tal-PVC/fojl tal-aluminju f'kartuna għall-kartiera b'7 × 30 mg u 7 × 90 mg pilloli  
28 pillola f'2 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju f'kartuna għall-kartiera b'7 × 30 mg u 7 × 90 mg pilloli

56 pillola f'4 folji tal-PVC/fojl tal-aluminju f'kartuna għall-kartiera b'7 × 30 mg u 7 × 90 mg pilloli

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jinarc 15 mg pilloli

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

Jinarc 30 mg pilloli

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

Jinarc 15 mg pilloli + Jinarc 45 mg pilloli

EU/1/15/1000/005-007 (folja)  
EU/1/15/1000/014-016 (folja fil-kartuna għall-kartiera)

Jinarc 30 mg pilloli + Jinarc 60 mg pilloli

EU/1/15/1000/008-010 (folja)  
EU/1/15/1000/017-019 (folja fil-kartuna għall-kartiera)

Jinarc 30 mg pilloli + Jinarc 90 mg pilloli

EU/1/15/1000/011-013 (folja)  
EU/1/15/1000/020-022 (folja fil-kartuna għall-kartiera)

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Mejju 2015  
Data tal-aħħar tiġdid: 3 ta' April 2020

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma Jinarc jitqiegħed fis-suq f'kull Stat Membru id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq għandu jiftiehem dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, inkluż komunikazzjoni permezz tal-midja u l-modalitajiet ta' distribuzzjoni ma' kull Awtorità Kompetenti Nazzjonali. L-MAH għandu jiżgura li l-professjonisti fil-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti/dawk li jiehdu hsiebhom li huma mistennija jippreskrivu u/jew jużaw JINARC ikollhom aċċess għal/huma pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej

- Materjal edukattiv għat-tabib

- Pakkett ta' informazzjoni tal-pazjent

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex jiġi żgurat l-għarfien dwar ir-riskju potenzjali ta' tossiċità tal-fwied u biex jipprovdi gwida dwar kif jiġi immaniġġjat dan ir-riskju kif ukoll fuq l-importanza ta' prevenzjoni tat-tqala qabel il-bidu tal-kura u matul il-kura b'Jinarc.

**Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:**

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-prodott
- Materjal ta' taħriġ għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa

Il-materjal ta' taħriġ għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa għandu jkun fih l-elementi ewlenin li ġejjin

- Ir-riskju ta' tossiċità fil-fwied assoċjat mal-użu ta' Jinarc
- L-importanza ta' prevenzjoni tat-tqala, qabel u waqt il-kura b'Jinarc

**Il-pakkett ta' informazzjoni tal-pazjent għandu jkun fih:**

- Il-fuljett ta' tagħrif tal-pazjent
- Materjal edukattiv għall-pazjent/dak li jieħu hsieb il-pazjent
- Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent

Il-materjal edukattiv għall-pazjent/dak li jieħu hsieb il-pazjent għandu jkun fih il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Ir-riskju ta' tossiċità fil-fwied assoċjat mal-użu ta' Jinarc
- L-importanza ta' prevenzjoni tat-tqala, qabel u waqt il-kura b'Jinarc

Il-Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Sinjali jew sintomi ta' tossiċità fil-fwied u ta' deidratazzjoni severa
- Pariri dwar x'taġħmel jekk isehhu sintomi bħal dawn

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurta wara l-awtorizzazzjoni (PASS) biex jinvestiga r-riskji ta':</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tossiċità fil-fwied assoċjata mal-użu ta' Jinarc.</li> </ul> <p>Barra dan, l-istudju għandu jipprovdi wkoll informazzjoni dwar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riżultati ta tqala, f'pazjenti kkurati b'Jinarc</li> <li>• Tendenzi ta' utilizzazzjoni tal-medicina, speċjalment rigward użu <i>off-label</i> u użu f'pazjenti b'età ta' aktar minn 50 sena</li> <li>• ADRs assoċjati mal-użu fit-tul ta' Jinarc</li> </ul> <p>Rapport finali tal-istudju għandu jiġi sottomess sa:</p>	<p>L-ewwel kwart tal-2026</p>

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 15 mg pilloli

tolvaptan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 15 mg tolvaptan.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

7 pilloli

28 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1000/001 (7 pilloli)  
EU/1/15/1000/002 (28 pillola)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 15 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 15 mg pilloli

tolvaptan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

tolvaptan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 30 mg tolvaptan.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola

7 pilloli

28 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1000/003 (7 pilloli)  
EU/1/15/1000/004 (28 pillola)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 30 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

tolvaptan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 15 mg pilloli

Jinarc 45 mg pilloli

tolvaptan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola ta' 15 mg fiha 15 mg tolvaptan.

Kull pillola ta' 45 mg fiha 45 mg tolvaptan.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

**Pillola**

Kull pakkett ta' 14-il pillola fih:

7 × 15 mg pilloli u 7 × 45 mg pilloli

Kull pakkett ta' 28 pillola fih:

14 × 15 mg pilloli u 14 × 45 mg pilloli

Kull pakkett ta' 56 pillola fih:

28 × 15 mg pilloli u 28 × 45 mg pilloli

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 15 mg pilloli

Jinarc 45 mg pilloli

tolvaptan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

\*  
C

T  
TL  
E  
H  
G  
S  
H

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA (folji fil-kartuna għall-kartiera)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 15 mg pilloli

Jinarc 45 mg pilloli

tolvaptan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola ta' 15 mg fiha 15 mg tolvaptan.

Kull pillola ta' 45 mg fiha 45 mg tolvaptan.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

**Pillola**

Kull pakkett ta' 14-il pillola fih:

7 × 15 mg pilloli u 7 × 45 mg pilloli fl-ippakkjar tal-kartuna

Kull pakkett ta' 28 pillola fih:

14 × 15 mg pilloli u 14 × 45 mg pilloli fl-ippakkjar tal-kartuna

Kull pakkett ta' 56 pillola fih:

28 × 15 mg pilloli u 28 × 45 mg pilloli fl-ippakkjar tal-kartuna

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1000/014 (14-il pillola; 7 × 15 mg + 7 × 45 mg)  
EU/1/15/1000/015 (28 pillola; 14 × 15 mg + 14 × 45 mg)  
EU/1/15/1000/017 (56 pillola; 28 × 15 mg + 28 × 45 mg)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA GHALL-KARTIERA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 15 mg pilloli

Jinarc 45 mg pilloli

tolvaptan

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola ta' 15 mg fiha 15 mg tolvaptan.

Kull pillola ta' 45 mg fiha 45 mg tolvaptan.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

##### **Pillola**

Kull pakkett ta' 14-il pillola fih:

7 × 15 mg pilloli u 7 × 45 mg pilloli

Kull pakkett ta' 28 pillola fih:

14 × 15 mg pilloli u 14 × 45 mg pilloli

Kull pakkett ta' 56 pillola fih:

28 × 15 mg pilloli u 28 × 45 mg pilloli

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1000/014 (14-il pillola; 7 × 15 mg + 7 × 45 mg)  
EU/1/15/1000/015 (28 pillola; 14 × 15 mg + 14 × 45 mg)  
EU/1/15/1000/017 (56 pillola; 28 × 15 mg + 28 × 45 mg)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

\*  
C

T  
TL  
E  
H  
Ġ  
S  
H

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 15 mg  
Jinarc 45 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

Jinarc 60 mg pilloli

tolvaptan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola ta' 30 mg fiha 30 mg tolvaptan.

Kull pillola ta' 60 mg fiha 60 mg tolvaptan.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

**Pillola**

Kull pakkett ta' 14-il pillola fih:

7 × 30 mg pilloli u 7 × 60 mg pilloli

Kull pakkett ta' 28 pillola fih:

14 × 30 mg pilloli u 14 × 60 mg pilloli

Kull pakkett ta' 56 pillola fih:

28 × 30 mg pilloli u 28 × 60 mg pilloli

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**



**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

Jinarc 60 mg pilloli

tolvaptan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

\*  
C

T  
TL  
E  
H  
Ġ  
S  
H

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA (folji fil-kartuna għall-kartiera)**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

Jinarc 60 mg pilloli

tolvaptan

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola ta' 30 mg fiha 30 mg tolvaptan.

Kull pillola ta' 60 mg fiha 60 mg tolvaptan.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

#### **Pillola**

Kull pakkett ta' 14-il pillola fih:

7 × 30 mg pilloli u 7 × 60 mg pilloli fl-ippakkjar tal-kartuna

Kull pakkett ta' 28 pillola fih:

14 × 30 mg pilloli u 14 × 60 mg pilloli fl-ippakkjar tal-kartuna

Kull pakkett ta' 56 pillola fih:

28 × 30 mg pilloli u 28 × 60 mg pilloli fl-ippakkjar tal-kartuna

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA GHALL-KARTIERA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

Jinarc 60 mg pilloli

tolvaptan

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola ta' 30 mg fiha 30 mg tolvaptan.

Kull pillola ta' 60 mg fiha 60 mg tolvaptan.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

##### **Pillola**

Kull pakkett ta' 14-il pillola fih:

7 × 30 mg pilloli u 7 × 60 mg pilloli

Kull pakkett ta' 28 pillola fih:

14 × 30 mg pilloli u 14 × 60 mg pilloli

Kull pakkett ta' 56 pillola fih:

28 × 30 mg pilloli u 28 × 60 mg pilloli

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1000/017 (14-il pillola; 7 × 30 mg + 7 × 60 mg)

EU/1/15/1000/018 (28 pillola; 14 × 30 mg + 14 × 60 mg)

EU/1/15/1000/019 (56 pillola; 28 × 30 mg + 28 × 60 mg)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

\*  
C

T  
TL  
E  
H  
Ġ  
S  
H

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 60 mg



**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM***

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA TA' BARRA**

## **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

Jinarc 90 mg pilloli

tolvaptan

## **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola ta' 30 mg fiha 30 mg tolvaptan.

Kull pillola ta' 90 mg fiha 90 mg tolvaptan.

## **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

## **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

### **Pillola**

Kull pakkett ta' 14-il pillola fih:

7 × 30 mg pilloli u 7 × 90 mg pilloli

Kull pakkett ta' 28 pillola fih:

14 × 30 mg pilloli u 14 × 90 mg pilloli

Kull pakkett ta' 56 pillola fih:

28 × 30 mg pilloli u 28 × 90 mg pilloli

## **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod

## **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

## **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

Jinarc 90 mg pilloli

tolvaptan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

\*  
C

T  
TL  
E  
H  
Ġ  
S  
H

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA (folji fil-kartuna għall-kartiera)**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

Jinarc 90 mg pilloli

tolvaptan

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola ta' 30 mg fiha 30 mg tolvaptan.

Kull pillola ta' 90 mg fiha 90 mg tolvaptan.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

#### **Pillola**

Kull pakkett ta' 14-il pillola fih:

7 × 30 mg pilloli u 7 × 90 mg pilloli fl-ippakkjar tal-kartuna

Kull pakkett ta' 28 pillola fih:

14 × 30 mg pilloli u 14 × 90 mg pilloli fl-ippakkjar tal-kartuna

Kull pakkett ta' 56 pillola fih:

28 × 30 mg pilloli u 28 × 90 mg pilloli fl-ippakkjar tal-kartuna

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA GHALL-KARTIERA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jinarc 30 mg pilloli

Jinarc 90 mg pilloli

tolvaptan

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola ta' 30 mg fiha 30 mg tolvaptan.

Kull pillola ta' 90 mg fiha 90 mg tolvaptan.

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

##### **Pillola**

Kull pakkett ta' 14-il pillola fih:

7 × 30 mg pilloli u 7 × 90 mg pilloli

Kull pakkett ta' 28 pillola fih:

14 × 30 mg pilloli u 14 × 90 mg pilloli

Kull pakkett ta' 56 pillola fih:

28 × 30 mg pilloli u 28 × 90 mg pilloli

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

M'għandekx tomghod.

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/15/1000/020 (14-il pillola; 7 × 30 mg + 7 × 90 mg)

EU/1/15/1000/021 (28 pillola; 14 × 30 mg + 14 × 90 mg)

EU/1/15/1000/022 (56 pillola; 28 × 30 mg + 28 × 90 mg)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

\*  
C

T  
TL  
E  
H  
Ġ  
S  
H

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jinarc 30 mg  
Jinarc 90 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Jinarc 15 mg pilloli**

**Jinarc 30 mg pilloli**

**Jinarc 45 mg pilloli**

**Jinarc 60 mg pilloli**

**Jinarc 90 mg pilloli**

Tolvaptan

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Jinarc u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jinarc
3. Kif għandek tiehu Jinarc
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Jinarc
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## 1. X'inhu Jinarc u għalxiex jintuża

Jinarc fih is-sustanza attiva tolvaptan li timblokka l-effett ta' vasopressin, ormon involut fil-formazzjoni ta' ċesti fil-kliewi ta' pazjenti li għandhom ADPKD. Billi jimblokka l-effett ta' vasopressin, Jinarc inaqqas l-iżvilupp ta' ċesti fil-kliewi f'pazjenti b'ADPKD, inaqqas is-sintomi tal-marda u jżid il-produzzjoni tal-awrina.

Jinarc huwa mediċina li tintuża biex tikkura marda msejha "marda poliċistika tal-kliewi awtosomalment dominanti" (ADPKD - *autosomal dominant polycystic kidney disease*). Din il-marda tikkawża t-tkabbir ta' ċesti mimlija bi fluwidu fil-kliewi, li jagħmlu pressjoni fuq tessuti tal-madwar u jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi, b'possibbiltà li jwasslu għal insuffiċjenza tal-kliewi. Jinarc jintuża biex jikkura ADPKD f'adulti b'marda kronika tal-kliewi (CKD - *chronic kidney disease*) ta' stadji 1 sa 4 b'evidenza ta' progressjoni mghaġġla tal-marda.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jinarc

### Tihux Jinarc

- jekk inti allergiku għal tolvaptan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6) jew jekk inti allergiku għal benzazepine jew derivati ta' benzazepine (eż. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesylate jew mirtazapine).
- jekk qalulek li għandek livelli oghla minn normal ta' enzimi tal-fwied fid-demem tiegħek li ma jippermettux kura b'tolvaptan.
- jekk il-kliewi tiegħek ma jaħdmux (ma jipproduċux awrina).

- jekk għandek kondizzjoni li hija assoċjata ma' volum tad-demmm baxx ħafna (eż. deidratazzjoni severa jew fsada).
- jekk għandek kondizzjoni li żżid is-sodium fid-demmm tiegħek.
- jekk ma tindunax meta jkollok l-għatx.
- jekk inti tqila.
- jekk qed tredra'.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Jinarc:

- jekk tbatu minn marda tal-fwied.
- jekk ma tistax tixrob biżżejjed ilma (ara "teħid ta' ammont adegwat ta' ilma" hawn taħt) jew jekk ikollok tillimita t-teħid ta' fluwidi tiegħek.
- jekk għandek diffikultajiet biex tgħaddi l-awrina (eż. jekk għandek prostata mkabbra).
- jekk tbatu minn livell għoli wisq jew baxx wisq ta' sodium fid-demmm.
- jekk kellek reazzjoni allergika fil-passat għal benzazepine, tolvaptan jew derivati oħra ta' benzazepine (eż. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesylate jew mirtazapine) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina fil-passat (imniżżla f'sezzjoni 6).
- jekk għandek id-dijabete.
- jekk ġejt mgħarraf li għandek livelli għoljin ta' kimika li tissejjaħ aċidu uriku fid-demmm tiegħek (li jista' jkun li kkawżaw attacki ta' gotta).
- jekk għandek mard tal-kliewi avanzat.

**Din il-mediċina tista' ġġiegħel lill-fwied tiegħek biex ma jahdimx kif suppost. Għalhekk, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sinjali li jistgħu jindikaw problemi potenzjali fil-fwied bħal:**

- dardir
- rimettar
- deni
- għeja
- telf ta' aptit
- uġiġħ addominali
- awrina skura
- suffeġra (sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn)
- ħakk tal-ġilda
- sindrome tixbah lill-influenza (uġiġħ fil-ġogi u l-muskoli flimkien ma' deni)

**Waqt kura b'din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jorganizza testijiet tad-demmm ta' kull xahar biex jiċċekkja għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied tiegħek.**

### Tehid ta' ammont adegwat ta' ilma

Din il-mediċina tikkawża telf ta' ilma minħabba li jżid il-produzzjoni tal-awrina tiegħek. Dan it-telf ta' ilma jista' jwassal għal effetti sekondarji bħal ħalq xott u għatx jew għal effetti sekondarji saħansitra aktar severi bħal problemi fil-kliewi (ara sezzjoni 4). Għalhekk huwa importanti li jkollok aċċess għall-ilma u li inti tkun tista' tixrob ammonti suffiċjenti meta tħossok bil-għatx. Qabel tmur torqod għandek tixrob tazza jew 2 ta' ilma anke jekk ma tħossok bil-għatx u għandek ukoll tixrob l-ilma wara li tgħaddi l-awrina bil-lejl. Għandha tittieħed attenzjoni speċjali jekk għandek marda li tnaqqas it-teħid xieraq ta' fluwidi jew jekk għandek riskju akbar ta' telf ta' ilma eż. f'każ ta' rimettar jew dijarea. Minħabba ż-żieda fil-produzzjoni tal-awrina huwa importanti wkoll li dejjem ikollok aċċess għal tojlit.

### **Tfal u adolexxenti**

M'għandekx tagħti din il-mediċina lil tfal u adolexxenti (ta' età inqas minn 18-il sena) peress li ma ġiex studjat f'dawn il-gruppi ta' età.

## **Mediċini ohra u Jinarc**

Għid lit-tabib jew lill-ispjżjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, inkluż mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu iżidu l-effett ta' Jinarc:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir u fosamprenavir (użati għat-trattament ta' HIV/AIDS),
- aprepitant (użat biex jevita d-dardir u r-remettar fil-kimoterapija),
- crizotinib u imatinib (użati għal trattament ta' kanċer),
- ketoconazole, fluconazole jew itraconazole (użati għal trattament ta' infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa),
- antibijotiċi macrolide bħal erythromycin jew clarithromycin,
- verapamil (użat għal trattament ta' mard tal-qalb u pressjoni għolja tad-demmm),
- diltiazem (użat biex jittratta l-pressjoni għolja tad-demmm u uġigh fis-sider).

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jbaxxu l-effett ta' Jinarc:

- phenytoin jew carbamazepine (użati għal trattament tal-epilessija),
- rifampicin, rifabutin jew rifapentine (użat għal trattament tat-tuberkulozi),
- St. John's Wort (prodott mediċinali tradizzjonali magħmul mill-hxejjex għall-kura ta' burdata kemmxajn depressa u ansjetà hafifa).

Jinarc jista' jżid l-effett tal-mediċini li ġejjin:

- digoxin (mediċina użata għal trattament ta' taħbit tal-qalb irregolari u falliment tal-qalb),
- dabigatran (jintuża biex iraqqaq id-demmm),
- rosuvastatin jew pitavastatin (jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demmm),
- methotrexate (jintuża għall-kura tal-kanċer, artrite),
- ciprofloxacina (antibijotiku),
- sulfasalazine (użat għal trattament ta' mard infjammatorju tal-musrana jew artrite reumatika),
- metformin (użat għal trattament tad-dijabete).

Jinarc jista' jnaqqas l-effett tal-mediċini li ġejjin:

- analogi ta' vasopressin bħal desmopressin (użat biex iżid fatturi tat-tagħqid tad-demmm jew biex jikkontrolla l-ammont ta' awrina li tgħaddi jew awrina mhux volontarja fis-sodda).

Dawn il-mediċini jistgħu jaffettwaw jew jiġu affettwati b' Jinarc:

- dijuretiċi (użati biex iżidu l-produzzjoni tal-awrina tiegħek). Meta jittieħdu flimkien ma' Jinarc dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji kkawżati minn telf ta' ilma jew jistgħu jikkawżaw problemi tal-kliwi.
- dijuretiċi jew mediċini ohra għall-kura ta' pressjoni għolja. Meta jittieħdu flimkien ma' Jinarc dawn jistgħu jżidu r-riskju ta' pressjoni baxxa meta tqum minn bilqiegħda jew minn pożizzjoni minduda.
- mediċini li jżidu l-livell ta' sodium fid-demmm tiegħek jew li jkun fihom ammonti kbar ta' melħ, (eż. pilloli li jinħallu fl-ilma u sustanzi għall-kura ta' indigestjoni). Dawn jistgħu jżidu l-effett ta' Jinarc. Hemm riskju li dan jista' jwassal għal livelli żejda ta' sodju fid-demmm tiegħek.

Xorta għandu mnejn ikun tajjeb għalik li tiehu dawn il-mediċini flimkien ma' Jinarc. It-tabib tiegħek se jkun kapaċi jiddeċiedi dwar dak li huwa xieraq għalik.

## **Jinarc ma' ikel u xorb**

Tixrobx meraq tal-grejpfrut meta tkun qed tiehu din il-mediċina.

## **Tqala u treddigh**

**Tihux** din il-mediċina jekk inti tqila jew qed tredda'.

Nisa ta' età fejn jistgħu jorġu tqal għandhom jużaw mezzi affidabbli ta' kontraċezzjoni waqt l-użu ta' din il-mediċina.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Xi persuni jistgħu jhossuhom sturduti, dgħajfa jew għajjenin wara li jingħataw Jinarc. Jekk dan jiġri lilek, issuqx u tużax għodda jew magni.

### **Jinarc fih lactose**

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott medicinali

## **3. Kif għandek tieħu Jinarc**

Jinarc jista' jiġi preskritt biss minn tobbja li huma speċjalizzati fil-kura ta' ADPKD. Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### Doża

L-ammont ta' kuljum ta' Jinarc jinqasam f'żewġ doži, waħda akbar mill-oħra. L-ogħla doża għandha tittiehed filgħodu meta tqum, mill-inqas 30 minuta qabel l-ikla ta' filgħodu. Id-doża l-baxxa tittiehed 8 sigħat wara.

Il-kombinazzjonijiet ta' doži huma:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Il-kura tiegħek normalment tibda b'doża ta' 45 mg filgħodu u 15 mg 8 sigħat wara. It-tabib tiegħek jista' jżid id-doża tiegħek gradwalment sal-kombinazzjoni massima ta' 90 mg meta tqum u 30 mg tmien sigħat wara. Biex isib l-aħjar doża t-tabib tiegħek se jiċċekkja b'mod regolari kemm qed tittollera tajjeb id-doża preskritta. Dejjem għandek tieħu l-ogħla kombinazzjoni ta' doża tollerabbli preskritta mit-tabib tiegħek.

Jekk tieħu medicini oħra li jistgħu jżidu l-effetti ta' Jinarc tista' tirċievi doži aktar baxxi. F'dan il-każ it-tabib tiegħek jista' jippreskrivilek pilloli Jinarc bi 30 mg jew 15 mg tolvaptan li għandhom jittieħdu darba kuljum filgħodu.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Ibla' l-pilloli mingħajr ma tomgħodhom, flimkien ma' tazza ilma.

Id-doża ta' filgħodu għandha tittiehed mill-inqas 30 minuta qabel l-ikla ta' filgħodu. It-tieni doża ta' kuljum tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

### **Jekk tieħu Jinarc aktar milli suppost**

Jekk ħadt aktar pilloli mid-doża preskritta tiegħek, **ixrob ħafna ilma u ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-ispjar lokali tiegħek immedjatament.** Ftakar biex tieħu l-pakkett tal-medicina miegħek sabiex ikun ċar x'ħadt. Jekk tieħu l-ogħla doża tard ħafna fil-għurnata jista' jkollok b'zonn tmur it-tojlit bil-lejl aktar spiss.

### **Jekk tinsa tieħu Jinarc**

Jekk tinsa tieħu l-medicina tiegħek, għandek tieħu d-doża malli tiftakar dak inhar stess. Jekk ma tiħux il-pilloli tiegħek f'għurnata waħda, hu d-doża normali tiegħek fil-jum li jmiss. **M'GHANDEKX TIEHU** doża doppja biex tpatti għal doži individwali li tkun insejt tieħu.

### **Jekk tieqaf tieħu Jinarc**



Jekk tieqaf tieġu din il-medicina iċ-ċesti fil-kliwi tiegħek jistgħu jikbru bl-istess rata mgħaġġla kif kienu jagħmlu qabel bdejt il-kura b'Jinarc. Għalhekk, għandek tieqaf tieġu di il-medicina biss jekk tinnota effetti sekondarji li jeħtieġu attenzjoni medika urġenti (ara sezzjoni 4) jew jekk jgħidlek biex tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### **Effetti sekondarji serji:**

**Jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, jista' jkollok bżonn attenzjoni medika urġenti. Waqqaf Jinarc u kkuntattja tabib jew mur fl-eqreb sptar immedjatament jekk inti:**

- issibha diffiċli biex tgħaddi l-awrina.
- ikollok nefha fil-wiċċ, xufftejn jew ilsien, ħakk, raxx ġeneralizzat, jew tħarġir sever jew qtugħ ta' nifs (sintomi ta' reazzjoni allergika).

##### **Jinarc jista' jġieghel lill-fwied tiegħek biex ma jahdimx kif suppost.**

Ikkonsulta t-tabib tiegħek jekk isehħu sintomi ta' dardir, rimettar, deni, għeja, telf ta' aptit, uġiġh fl-addome, awrina skura, suffejra (sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn), ħakk tal-ġilda jew uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli flimkien ma' deni.

##### **Effetti sekondarji oħrajn:**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- għatx (li jeħtieġ xorb eċċessiv ta' ilma)
- uġiġh ta' ras
- sturdament
- dijarea
- ħalq xott
- zieda fil-ħtieġa li tgħaddi l-awrina, li tgħaddi l-awrina bil-lejl, jew li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss
- għeja

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- deidratazzjoni
- livelli għolja ta' sodium, aċidu uriku u zokkor fid-demm
- tnaqqis ta' aptit
- bidliet fit-togħma
- gotta
- diffikultà biex torqod
- ħass ħazin
- taħbit qawwi tal-qalb
- qtugħ ta' nifs
- uġiġh ta' zaqq
- tħossok mimli jew minfuħ jew skumdità fl-istonku
- stitikezza
- ħruq ta' stonku
- funzjoni anormali tal-fwied
- ġilda xotta
- raxx
- ħakk
- horriqija

- uġiġh fil-ġogi
- spażmi fil-muskoli
- uġiġh fil-muskoli
- dgħjufija ġenerali
- livelli għolja ta' enzimi tal-fwied fid-demm
- telf ta' piż
- żieda fil-piż

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- żieda fil-bilirubina (sustanza li tista' tikkawża sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn) fid-demm

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli)

- reazzjonijiet allergiċi (ara hawn fuq)
- raxx ġeneralizzat
- insuffiċjenza tal-fwied akuta (ALF – acute liver failure)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Jinarc**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, kartuna għall-kartiera u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Jinarc**

- Is-sustanza attiva hi tolvaptan.  
Kull pillola Jinarc 15 mg fiha 15 mg tolvaptan.  
Kull pillola Jinarc 30 mg fiha 30 mg tolvaptan.  
Kull pillola Jinarc 45 mg fiha 45 mg tolvaptan.  
Kull pillola Jinarc 60 mg fiha 60 mg tolvaptan.  
Kull pillola Jinarc 90 mg fiha 90 mg tolvaptan.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate (ara sezzjoni 2), maize starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, indigo carmine aluminium lake.

### **Kif jidher Jinarc u l-kontenut tal-pakkett**

Il-qawwiet differenti tal-pilloli Jinarc għandhom forum u ibbuzzar differenti:

Pillola ta' 15 mg: blu, trijangulari, b'“OTSUKA” u “15” imnaqqxa fuq naħa waħda.

Pillola ta' 30 mg: blu, tonda, b'“OTSUKA” u “30” imnaqqxa fuq naħa waħda.

Pillola ta' 45 mg: blu, kwadra, b'“OTSUKA” u “45” imnaqqxa fuq naħa waħda.

Pillola ta' 60 mg: blu, forma ta' rettangolu modifikat, b'“OTSUKA” u “60” imnaqqxa fuq naħa waħda.

Pillola ta' 90 mg: blu, pentagonali, b'“OTSUKA” u “90” imnaqqxa fuq naħa waħda.

Il-medicina tieghek hija pprovduta fid-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

*Jinarc 15 mg pilloli*: pakketti b'7 pilloli jew 28 pillola

*Jinarc 30 mg pilloli*: pakketti b'7 pilloli jew 28 pillola

*Jinarc 45 mg pilloli + Jinarc 15 mg pilloli*: pakketti (folji bi jew mingħajr kartuna għall-kartiera) li fihom

14-il pillola (7 pilloli tal-qawwa l-għolja + 7 pilloli tal-qawwa l-baxxa),

28 pillola (14-il pillola tal-qawwa l-għolja + 14-il pillola tal-qawwa l-baxxa) jew

56 pillola (28 pillola tal-qawwa l-għolja + 28 pillola tal-qawwa l-baxxa).

*Jinarc 60 mg pilloli + Jinarc 30 mg pilloli*: pakketti (folji bi jew mingħajr kartuna għall-kartiera) li fihom

14-il pillola (7 pilloli tal-qawwa l-għolja + 7 pilloli tal-qawwa l-baxxa),

28 pillola (14-il pillola tal-qawwa l-għolja + 14-il pillola tal-qawwa l-baxxa) jew

56 pillola (28 pillola tal-qawwa l-għolja + 28 pillola tal-qawwa l-baxxa).

*Jinarc 90 mg pilloli + Jinarc 30 mg pilloli*: pakketti (folji bi jew mingħajr kartuna għall-kartiera) li fihom

14-il pillola (7 pilloli tal-qawwa l-għolja + 7 pilloli tal-qawwa l-baxxa),

28 pillola (14-il pillola tal-qawwa l-għolja + 14-il pillola tal-qawwa l-baxxa) jew

56 pillola (28 pillola tal-qawwa l-għolja + 28 pillola tal-qawwa l-baxxa).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

L-Olanda

### **Manifattur**

Almac Pharma Service (Ireland) Limited

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

L-Irlanda

Millmount Healthcare Limited

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

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49691 700 860

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Otsuka Pharmaceutical S.A  
Tel: +3493 2081 020

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33147 080 000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Sími: +46854 528 660

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46854 528 660

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' XX/SSSS.**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.