

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 15 mg tablete
Jinarc 30 mg tablete
Jinarc 45 mg tablete
Jinarc 60 mg tablete
Jinarc 90 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jinarc 15 mg tablete

Svaka tableta sadrži 15 mg tolvaptana.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Svaka tableta od 15 mg sadrži približno 35 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jinarc 30 mg tablete

Svaka tableta sadrži 30 mg tolvaptana.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Svaka tableta od 30 mg sadrži približno 70 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jinarc 45 mg tablete

Svaka tableta sadrži 45 mg tolvaptana.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Svaka tableta od 45 mg sadrži približno 12 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jinarc 60 mg tablete

Svaka tableta sadrži 60 mg tolvaptana.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Svaka tableta od 60 mg sadrži približno 16 mg laktoze (u obliku hidrata).

Jinarc 90 mg tablete

Svaka tableta sadrži 90 mg tolvaptana.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Svaka tableta od 90 mg sadrži približno 24 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Jinarc 15 mg tablete

Plava, trokutasta (dulja os: 6,58 mm, kraća os: 6,20 mm), blago konveksna, s utisnutim „OTSUKA“ i „15“ na jednoj strani.

Jinarc 30 mg tablete

Plava, okrugla (promjer: 8 mm), blago konveksna, s utisnutim „OTSUKA“ i „30“ na jednoj strani.

Jinarc 45 mg tablete

Plava, četvrtasta (stranica 6,8 mm, dulja os 8,2 mm), blago konveksna, s utisnutim „OTSUKA“ i „45“ na jednoj strani.

Jinarc 60 mg tablete

Plava, modificiranog pravokutnog oblika (dulja os 9,9 mm, kraća os 5,6 mm), blago konveksna, s utisnutim „OTSUKA“ i „60“ na jednoj strani.

Jinarc 90 mg tablete

Plava, peterokutna (dulja os 9,7 mm, kraća os 9,5 mm), blago konveksna, s utisnutim „OTSUKA“ i „90“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Jinarc je indiciran za usporavanje progresije razvoja cista i renalne insuficijencije kod autosomno dominantne policistične bolesti bubrega (ADPBB) u odraslih s kroničnom bolešću bubrega (KBB) u 1. do 4. stadiju pri početku liječenja i s dokazima brze progresije bolesti (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje tolvaptanom mora se započeti i pratiti pod nadzorom liječnika stručnog u zbrinjavanju ADPBB-a koji je u potpunosti upoznat s rizicima terapije tolvaptanom, uključujući hepatotoksičnost i potrebu za nadzorom (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Jinarc treba primjenjivati dva puta dnevno u režimima s dvije podijeljene doze od 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ili 90 mg + 30 mg. Jutarnju dozu treba uzeti najmanje 30 minuta prije jutarnjeg obroka. Druga dnevna doza može se uzeti s hranom ili bez nje. Ovisno o režimu s podijeljenim dozama, ukupne dnevne doze su 60 mg, 90 mg ili 120 mg.

Titracija doze

Početna doza je 60 mg tolvaptana na dan u režimu s dvije podijeljene doze od 45 mg + 15 mg (45 mg uzima se nakon buđenja i prije jutarnjeg obroka, a 15 mg uzima se 8 sati kasnije). Početnu dozu, ako se dobro podnosi, treba postupno povećati na režim od 90 mg tolvaptana na dan s podijeljenim dozama (60 mg + 30 mg) i zatim na ciljni režim od 120 mg tolvaptana na dan s podijeljenim dozama (90 mg + 30 mg), s najmanje tjedan dana razmaka između povećanja. Titraciju doze treba provesti uz oprez kako bi se osiguralo da zbog pretjerano brze titracije ne bi došlo do slabog podnošenja visokih doza. Bolesnici si mogu smanjiti dozu, ovisno o podnošljivosti. Treba održavati najvišu dozu tolvaptana koju bolesnici mogu podnijeti.

Cilj titracije doze je spriječiti djelovanje vazopresina na V2 receptore u bubregu što je potpunije i neprekidnije moguće, uz istovremeno održavanje prihvatljive ravnoteže tekućine (vidjeti dio 4.4).

Preporučuje se mjerenje osmolalnosti urina kako bi se nadziralo je li inhibicija vazopresina odgovarajuća. Potrebno je razmotriti povremeni nadzor osmolalnosti plazme ili serumskog natrija (za izračunavanje osmolarnosti plazme) i/ili tjelesne težine kako bi se nadzirao rizik od dehidracije nastale zbog učinka tolvaptana na izlučivanje vode u slučaju nedovoljnog unosa vode od strane bolesnika.

Sigurnost i djelotvornost Jinarca u 5. stadiju KBB-a nisu istražene te je stoga liječenje tolvaptanom potrebno prekinuti ako renalna insuficijencija dosegne 5. stadij KBB-a (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se mora prekinuti ako je sposobnost unosa vode ili dostupnost vode ograničena (vidjeti dio 4.4).

Tolvaptan se ne smije uzimati sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5). Bolesnike se mora uputiti da piju dovoljne količine vode ili drugih tekućina na bazi vode (vidjeti dio 4.4).

Prilagodba doze za bolesnike koji uzimaju jake inhibitore CYP3A

U bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A (vidjeti dio 4.5), doze tolvaptana trebaju se smanjiti kako slijedi:

Dnevna podijeljena doza tolvaptana	Smanjena doza (jednom dnevno)
90 mg + 30 mg	30 mg (daljnje smanjenje na 15 mg ako se 30 mg ne podnosi dobro)
60 mg + 30 mg	30 mg (daljnje smanjenje na 15 mg ako se 30 mg ne podnosi dobro)
45 mg + 15 mg	15 mg

Prilagodba doze za bolesnike koji uzimaju umjerene inhibitore CYP3A

U bolesnika koji uzimaju umjerene inhibitore CYP3A, doze tolvaptana trebaju se smanjiti kako slijedi:

Dnevna podijeljena doza tolvaptana	Smanjena podijeljena doza
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Ako bolesnik ne može podnijeti smanjenu dozu tolvaptana treba razmotriti daljnja smanjenja.

Posebne populacije

Starija populacija

Porast dobi nema utjecaja na koncentraciju tolvaptana u plazmi. Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i učinkovitosti tolvaptana u oboljelih od ADPBB-a u dobi iznad 55 godina (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Tolvaptan je kontraindiciran kod bolesnika s anurijom (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Nisu provedena klinička ispitivanja u ispitanika s pokazateljima brzine glomerularne filtracije < 10 ml/min ili u bolesnika koji su na dijalizi. Rizik od oštećenja jetre u bolesnika s jako smanjenom bubrežnom funkcijom (tj. procijenjenom brzinom glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 20) može biti povećan; ove bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog pojave hepatotoksičnosti. Podaci za bolesnike s KBB-om u ranom 4. stadiju su više ograničeni nego za bolesnike u 1., 2. ili 3. stadiju (vidjeti dio 5.1). Za bolesnike s KBB-om u kasnom 4. stadiju (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²) dostupni su ograničeni podaci. Nema dostupnih podataka za bolesnike s KBB-om u 5. stadiju. Liječenje tolvaptanom potrebno je prekinuti ako renalna insuficijencija dosegne 5. stadij KBB-a (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike liječenja Jinarcom. Bolesnike se mora pažljivo kontrolirati te redovito nadzirati jetrene enzime (vidjeti dio 4.4).

Jinarc je kontraindiciran u bolesnika s povišenim jetrenim enzimima i/ili znakovima ili simptomima oštećenja jetre prije započinjanja liječenja koji zadovoljavaju uvjete za trajno ukidanje liječenja tolvaptanom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tolvaptana u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Tolvaptan se ne preporučuje u pedijatrijskoj dobnoj skupini.

Način primjene

Kroz usta.

Tablete se moraju progutati bez žvakanja i s čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na benzazepin ili derivate benzazepina (vidjeti dio 4.4).
- Povišeni jetreni enzimi i/ili znakovi ili simptomi oštećenja jetre prije započinjanja liječenja koji zadovoljavaju uvjete za trajno ukidanje liječenja tolvaptanom (vidjeti dio 4.4).
- Anurija.
- Deplecija volumena.
- Hipernatrijemija.
- Bolesnici koji ne osjećaju ili ne mogu odgovoriti na žeđ.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Idiosinkratska hepatotoksičnost

Tolvaptan je povezan s idiosinkratskim povišenjima razine alanin i aspartat aminotransferaza (ALT i AST) u krvi, a u rijetkim slučajevima i istovremenim povišenjem ukupnog bilirubina.

Tijekom iskustva s primjenom tolvaptana u ADPBB-u nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je akutno zatajenje jetre koje je iziskivalo transplantaciju jetre.

U dvostruko slijepom placebo kontroliranom ispitivanju na bolesnicima s ADPBB-om razdoblje unutar kojeg je nastalo hepatocelularno oštećenje (prema porastu ALT-a $> 3 \times$ GGN (gornja granica normale)) bilo je unutar 3 do 14 mjeseci od početka liječenja, i ti su porasti bili reverzibilni, a ALT je pala $< 3 \times$ GGN unutar 1 do 4 mjeseca. Iako su ti istovremeni porasti bili reverzibilni uz brzo ukidanje tolvaptana, oni predstavljaju moguće značajno oštećenje jetre. Slične promjene uz primjenu drugih lijekova bile su povezane s mogućnošću izazivanja ireverzibilnog i potencijalno životno ugrožavajućeg oštećenja jetre (vidjeti dio 4.8).

Ordinirajući liječnik mora se u potpunosti pridržavati niže navedenih sigurnosnih mjera.

Kako bi se smanjio rizik od značajnog i/ili ireverzibilnog oštećenja jetre, prije uvođenja Jinarca nužno je učiniti krvne pretrage jetrenih transaminaza i bilirubina te ih nastaviti provoditi svaki mjesec tijekom 18 mjeseci, a nakon toga redovito u 3-mjesečnim intervalima. Preporučuje se istovremeno pratiti pojavu simptoma koji mogu ukazivati na oštećenje jetre (kao što su umor, anoreksija, mučnina, nelagoda u gornjem desnom dijelu abdomena, povraćanje, vrućica, osip, svrbež, taman urin ili žutica).

Ako bolesnik već prije započinjanja liječenja ima abnormalne razine ALT-a, AST-a ili ukupnog bilirubina koje zadovoljavaju uvjete za trajno ukidanje (vidjeti niže), primjena tolvaptana je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U slučaju da su te početne abnormalne vrijednosti ispod granica za trajno ukidanje, liječenje se može započeti samo ako moguća korist liječenja nadmašuje moguće rizike, a provjere funkcije jetre moraju se nastaviti provoditi učestalije. Preporučuje se savjetovanje s hepatologom.

Tijekom prvih 18 mjeseci liječenja, Jinarc se može isporučiti samo za bolesnike čiji su liječnici utvrdili da funkcija njihove jetre može podržati kontinuiranu terapiju.

Ako nastupe simptomi ili znakovi koji ukazuju na oštećenje jetre ili ako se uoči klinički značajan abnormalan porast ALT-a ili AST-a tijekom liječenja, primjena Jinarca mora se odmah prekinuti i što prije (najbolje unutar 48 do 72 sata) se moraju ponoviti pretrage, uključujući ALT, AST, ukupni bilirubin i alkalnu fosfatazu (AP). Pretrage se moraju nastaviti provoditi učestalije sve dok se simptomi/znakovi/laboratorijske abnormalnosti ne stabiliziraju ili povuku, nakon čega se Jinarc može ponovno uvesti.

Sadašnja klinička praksa nalaže da se terapija Jinarcom mora prekinuti nakon potvrde da je razina transaminaza i dalje povišena ili raste, a trajno ukinuti ako se nastavi značajan rast i/ili ako su klinički simptomi oštećenja jetre i dalje prisutni.

Preporučene smjernice za trajno ukidanje uključuju:

- ALT ili AST > 8 puta GGN
- ALT ili AST > 5 puta GGN tijekom više od 2 tjedna
- ALT ili AST > 3 puta GGN i (ukupni bilirubin > 2 puta GGN ili međunarodni normalizirani omjer [engl. *International Normalised Ratio*, INR] > 1,5)
- ALT ili AST > 3 puta GGN s trajnim simptomima oštećenja jetre koji su gore navedeni.

Ako razine ALT-a i AST-a ostanu ispod vrijednosti 3 puta GGN, terapija Jinarcom može se oprezno nastaviti istim ili nižim dozama uz učestaliji nadzor, budući da se pokazalo da su se razine transaminaza u nekih bolesnika stabilizirale tijekom kontinuirane terapije.

Pristup vodi

Tolvaptan može uzrokovati nuspojave povezane s gubitkom tekućine kao što su žeđ, poliurija, nikturija i polakizurija (vidjeti dio 4.8). Zbog toga bolesnici moraju imati pristup vodi (ili drugim tekućinama na bazi vode) i mogućnost unosa dovoljnih količina tih tekućina (vidjeti dio 4.2). Bolesnike treba uputiti da piju vodu ili druge tekućine na bazi vode na prvi znak žeđi kako bi se izbjeglo jako žeđanje i dehidracija.

Osim toga, bolesnici trebaju popiti 1 do 2 čaše tekućine prije spavanja bez obzira na osjećaj žeđi, a za svaku epizodu nikturije tijekom noći popiti još tekućine.

Dehidracija

U bolesnika koji uzimaju tolvaptan mora se nadzirati volumni status jer liječenje tolvaptanom može dovesti do teške dehidracije koja je rizični čimbenik za renalnu disfunkciju. Preporučuje se točno praćenje tjelesne težine. Progresivno smanjenje tjelesne težine može biti prvi znak progresivne dehidracije. Ako dehidracija postane očita, poduzmite odgovarajuće mjere koje mogu uključivati potrebu prekidanja ili smanjenja doze tolvaptana i povećanje unosa tekućine. Posebnu pažnju mora se usmjeriti na bolesnike s bolestima koje onemogućavaju odgovarajući unos tekućine ili koji imaju povećan rizik od gubitka tekućine, npr. u slučaju povraćanja ili proljeva.

Opstrukcija protoka urina

Mora se osigurati protok urina. Bolesnici s djelomičnom opstrukcijom protoka urina, naprimjer bolesnici s hipertrofijom prostate ili poremećajem mikcije, imaju povećan rizik od razvoja akutne retencije.

Ravnoteža tekućine i elektrolita

Status tekućine i elektrolita mora se nadzirati u svih bolesnika. Primjena tolvaptana inducira obilno izlučivanje vode i može uzrokovati dehidraciju i povećanje serumske razine natrija (vidjeti dio 4.8) te je kontraindicirana u bolesnika s hipernatrijemijom (vidjeti dio 4.3). Stoga, prije i nakon započinjanja liječenja tolvaptanom moraju se procijeniti serumske razine kreatinina, elektrolita i simptomi neravnoteže elektrolita (npr. omaglica, nesvjestica, palpitacije, konfuzija, slabost, nestabilnost pri

hodu, hiperrefleksija, napadaji, koma) kao znakovi dehidracije.

Tijekom dugotrajnog liječenja, elektrolite treba provjeriti najmanje svaka 3 mjeseca.

Abnormalnosti serumske razine natrija

Prethodno postojeće abnormalnosti razina natrija (hiponatrijemija ili hipernatrijemija) moraju se korigirati prije početka terapije tolvaptanom.

Anafilaksija

Anafilaksija (uključujući anafilaktički šok i generalizirani osip) je, prema iskustvima nakon stavljanja lijeka na tržište, vrlo rijetko zabilježena nakon primjene tolvaptana. Ova vrsta reakcije nastupila je nakon prve primjene tolvaptana. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti tijekom liječenja. U bolesnika s poznatim reakcijama preosjetljivosti na benzazepine ili derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopam mesilat ili mirtazapin) može postojati rizik od reakcije preosjetljivosti na tolvaptan (vidjeti dio 4.3).

Ako dođe do anafilaktičke reakcije ili druge ozbiljne alergijske reakcije, primjena tolvaptana mora se odmah prekinuti i uvesti odgovarajuća terapija. Budući da je preosjetljivost kontraindikacija (vidjeti dio 4.3), liječenje se nakon anafilaktičke reakcije ili druge ozbiljne alergijske reakcije nikada ne smije ponovno započinjati.

Dijabetes melitus

U dijabetičara s povišenom koncentracijom glukoze (npr. ako je veća od 300 mg/dl) može biti prisutna pseudohiponatrijemija. Ovo se stanje mora isključiti prije i tijekom liječenja tolvaptanom.

Tolvaptan može uzrokovati hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8). Zato se zbrinjavanje dijabetičara liječenih tolvaptanom mora provoditi s oprezom. To se posebice odnosi na bolesnike s neodgovarajuće kontroliranim dijabetesom tipa 2.

Porast mokraćne kiseline

Poznat učinak tolvaptana je smanjeni klirens mokraćne kiseline putem bubrega. U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju bolesnika s ADPBB-om moguće klinički značajan porast mokraćne kiseline (veći od 10 mg/dl) češće je zabilježen u bolesnika koji su primali tolvaptan (6,2 %) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,7 %). Nuspojave gihta zabilježene su češće u bolesnika liječenih tolvaptanom (28/961; 2,9 %) nego u bolesnika koji su primali placebo (7/483; 1,4 %). Osim toga, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, uočen je i porast primjene alopurinola i drugih lijekova za liječenje gihta. Učinci na serumsku razinu mokraćne kiseline pripisuju se reverzibilnim hemodinamskim promjenama u bubregu koje nastaju kao odgovor na učinke tolvaptana na osmolalnost urina i mogu biti klinički značajni. Ipak, u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, slučajevi porasta mokraćne kiseline i/ili gihta nisu bili ozbiljni i nisu uzrokovali prekid terapije. Prije početka liječenja Jinarcom potrebno je procijeniti koncentracije mokraćne kiseline, kao i tijekom liječenja ako je indicirano na temelju simptoma.

Učinak tolvaptana na brzinu glomerularne filtracije (GFR)

U ispitivanjima ADPBB-a uočeno je reverzibilno smanjenje GFR-a na početku liječenja tolvaptanom.

Kronična bolest bubrega

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti Jinarca u kasnom 4. stadiju KBB-a (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Nema podataka za bolesnike s KBB-om u 5. stadiju. Liječenje tolvaptanom potrebno je prekinuti ako renalna insuficijencija dosegne 5. stadij KBB-a.

Laktoza

Jinarc sadrži laktozu kao pomoćnu tvar. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku tolvaptana

Inhibitori CYP3A

Istovremena primjena lijekova koji su umjereni inhibitori CYP3A (npr. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) ili jaki inhibitori CYP3A (npr. itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin) povećava izloženost tolvaptanu.

Istovremena primjena tolvaptana i ketokonazola imala je za posljedicu povećanje površine ispod krivulje vrijeme-koncentracija (AUC) za 440 % i povećanje najveće koncentracije tolvaptana u plazmi (C_{max}) za 248 %.

Istovremena primjena tolvaptana i flukonazola, umjerenog inhibitora CYP3A, dovela je do povećanja AUC-a tolvaptana za 200 % i povećanja C_{max} tolvaptana za 80 %.

Istovremena primjena tolvaptana sa sokom od grejpa, umjerenim do jakim inhibitorom CYP3A, izazvala je udvostručenje vršnih koncentracija tolvaptana (C_{max}).

Preporučuje se smanjenje doze tolvaptana u bolesnika za vrijeme uzimanja umjerenih ili jakih inhibitora CYP3A (vidjeti dio 4.2). Bolesnike koji uzimaju umjerene ili jake inhibitore CYP3A mora se pažljivo liječiti, posebice ako inhibitore uzimaju češće od jednom na dan.

Induktori CYP3A

Istovremena primjena lijekova koji su jaki induktori CYP3A (npr. rifampicin) smanjit će izloženost tolvaptanu i njegovu djelotvornost. Istovremena primjena tolvaptana s rifampicinom smanjuje C_{max} i AUC tolvaptana za oko 85 %. Zato istovremenu primjenu tolvaptana s jakim induktorima CYP3A (npr. rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenitoin, karbamazepin i gospina trava) treba izbjegavati.

Istovremena primjena s lijekovima koji povećavaju serumsku koncentraciju natrija

Iz kontroliranih kliničkih ispitivanja nema iskustava s istovremenom primjenom tolvaptana i hipertonične otopine natrijeva klorida, oralne formulacije natrija i lijekova koji povećavaju serumsku koncentraciju natrija. Lijekovi s visokim sadržajem natrija kao što su analgetici u obliku šumećih pripravaka i neki lijekovi za dispepsiju koji sadrže natrij također mogu povećati serumsku koncentraciju natrija. Istovremena primjena tolvaptana s lijekovima koji povećavaju serumsku koncentraciju natrija može imati za posljedicu veći rizik za razvoj hipernatrijemije (vidjeti dio 4.4) i zato se ne preporučuje.

Diuretici

Primjena tolvaptana u kombinaciji s diureticima u ADPBB-u nije opsežno ispitana. Iako se čini da istovremena primjena tolvaptana i diuretika Henleove petlje te tiazidskih diuretika nema sinergistički ili aditivni učinak, svaki od njih može dovesti do teške dehidracije, koja je rizični čimbenik za renalnu disfunkciju. Ako dehidracija ili renalna disfunkcija postanu očite, moraju se poduzeti odgovarajuće mjere koje mogu uključivati potrebu za prekidom ili smanjenjem doza tolvaptana i/ili diuretika i pojačano uzimanje tekućine. Drugi mogući uzroci renalne disfunkcije ili dehidracije moraju se procijeniti i zbrinuti.

Učinak tolvaptana na farmakokinetiku drugih lijekova

Supstrati CYP3A

U zdravih ispitanika, tolvaptan, supstrat CYP3A, nije imao učinak na plazmatske koncentracije nekih drugih supstrata CYP3A (npr. varfarina ili amiodarona). Tolvaptan je povećao plazmatske razine lovastatina za 1,3 do 1,5 puta. Iako taj porast nije imao kliničku važnost, upućuje na činjenicu da tolvaptan može povećati izloženost supstratima CYP3A4.

Supstrati prijenosnika

Supstrati P-glikoproteina: *In vitro* ispitivanja pokazuju da je tolvaptan supstrat i kompetitivni inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže bile su povećane (najveća plazmatska koncentracija [C_{max}] 1,3 puta i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme [AUC_{τ}] 1,2 puta tijekom intervala doziranja) kada je primjenjivan istovremeno s višekratnim dozama od 60 mg tolvaptana jednom dnevno. Zato se bolesnike koji primaju digoksin ili drugi lijek s uskom terapijskom širinom koji je supstrat za P-gp (npr. dabigatran) mora pažljivo liječiti te procijeniti s obzirom na moguće prekomjerne učinke kada se liječe tolvaptanom.

OATP1B1, OAT3, BCRP i OCT1: *In vitro* ispitivanja pokazuju da tolvaptan ili njegov oksobutiratni metabolit imaju potencijal za inhibiciju prijenosnika OATP1B1, OAT3, BCRP i OCT1. Istovremena primjena tolvaptana (90 mg) s rosuvastatinom (5 mg), supstratom za BCRP, uzrokovala je porast C_{max} i AUC_t rosuvastatina za 54 %, odnosno 69 %. Ako se supstrati za BCRP (npr. sulfasalazin) daju istovremeno s tolvaptanom, bolesnike se mora pažljivo liječiti te procijeniti s obzirom na moguće prekomjerne učinke tih lijekova.

Primjena rosuvastatina (supstrata za OATP1B1) ili furosevida (supstrata za OAT3) u zdravih ispitanika s povećanim koncentracijama metabolita oksobutiratne kiseline (inhibitor OATP1B1 i OAT3) u plazmi nije značajno utjecala na farmakokinetiku rosuvastatina i furosevida. Statini koji su se obično primjenjivali u fazi 3 pivotalnog ispitivanja tolvaptana (npr. rosuvastatin i pitavastatin) su supstrati za OATP1B1 ili OATP1B3, međutim nije uočena razlika u profilu štetnih događaja tijekom faze 3 pivotalnog ispitivanja tolvaptana u ADPBB-u.

Ako se supstrati za OCT1 (npr. metformin) daju istovremeno s tolvaptanom, bolesnike se mora pažljivo liječiti te procijeniti s obzirom na moguće prekomjerne učinke tih lijekova.

Diuretici i antihipertenziv(i) bez diuretskog djelovanja

Krvni tlak u stojećem stavu nije rutinski mjeren u ispitivanjima ADPBB-a. Stoga se ne može isključiti rizik od ortostatske/posturalne hipotenzije zbog farmakodinamičke interakcije s tolvaptanom.

Istovremena primjena s analogima vazopresina

Osim svog učinka na izlučivanje vode u bubrezima, tolvaptan može blokirati i vaskularne vazopresinske V2 receptore koji sudjeluju u otpuštanju faktora koagulacije (npr. von Willebrandov faktor) iz endotelnih stanica. Stoga učinak vazopresinskih analoga kao što je desmopresin može biti oslabljeno u bolesnika koji ih koriste za prevenciju ili kontrolu krvarenja kada se primjenjuju istovremeno s tolvaptanom. Primjena Jinarca s analogima vazopresina se ne preporučuje.

Pušenje i alkohol

Podaci o prethodnom pušenju ili konzumiranju alkohola u ispitivanjima ADPBB-a su previše ograničeni za određivanje mogućih interakcija pušenja ili alkohola s djelotvornošću i sigurnošću liječenja ADPBB-a tolvaptanom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tolvaptana u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Jinarc u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Lijek Jinarc je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tolvaptan u majčino mlijeko. Ispitivanja u štakora pokazuju da se tolvaptan izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Jinarc je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Jinarc malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se upravlja vozilima ili radi sa strojevima treba uzeti u obzir da se povremeno može javiti omaglica, astenija ili umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Farmakodinamički predvidive i najčešće prijavljene nuspojave bile su žeđ, poliurija, nikturija i polakizurija u otprilike 55 %, 38 %, 29 % odnosno 23 % bolesnika. Nadalje, tolvaptan je bio povezan s idiosinkratskim povišenjima razine alanin aminotransferaze (ALT; 4,4 %) i aspartat aminotransferaze (AST; 3,1 %) u krvi, a u rjeđim slučajevima i istovremenim povišenjem ukupnog bilirubina (0,2 %).

Tablični prikaz nuspojava

Incidencija nuspojava povezanih s terapijom tolvaptanom prikazana je u tablici niže. Tablica se temelji na nuspojavama prijavljenima tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti; vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet ne može se odrediti jer su izvedene iz spontanijh prijava. Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava navodi se kao „nepoznato“.

	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktički šok, Generalizirani osip
Poremećaji metabolizma i prehrane	Polidipsija	Dehidracija, Hipernatrijemija, Smanjen apetit, Hiperuricemija, Hiperglikemija, Giht		
Psihijatrijski poremećaji		Nesаница		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, Omaglica	Disgeuzija, Sinkopa		
Srčani poremećaji		Palpitacije		

	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Dispneja		
Poremećaji probavnog sustava	Dijareja, Suha usta	Bol u abdomenu, Distenzija abdomena, Konstipacija, Dispepsija, Gastroezofagealna refluksna bolest		
Poremećaji jetre i žuči		Abnormalna jetrena funkcija		Akutno zatajenje jetre ¹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Suha koža, Osip, Svrbež, Urtikarija		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija, Spazmi mišića, Mialgija		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nikturija, Polakizurija, Poliurija			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor, Žeđ	Astenija		
Pretrage		Povišena alanin aminotransferaza, Povišena aspartat aminotransferaza, Smanjenje tjelesne težine, Povećanje tjelesne težine	Povišen bilirubin	

¹ Opaženo kod primjene tolvaptana u ADPBB-u nakon stavljanja lijeka u promet. Bila je neophodna transplantacija jetre.

Opis odabranih nuspojava

Rezultati laboratorijskih pretraga

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju na bolesnicima s ADPBB-om zabilježeno je povišenje ($> 3 \times$ GGN) ALT-a u 4,4 % (42/958) bolesnika na tolvaptanu i u 1,0 % (5/484) bolesnika na placebo, dok je povišenje ($> 3 \times$ GGN) AST-a zabilježeno u 3,1 % (30/958) bolesnika na tolvaptanu i 0,8 % (4/484) bolesnika na placebo. Od tih bolesnika liječenih tolvaptanom, u njih dvoje (2/957; 0,2 %), kao i u još jednog, trećeg, bolesnika iz otvorenog produžetka ispitivanja, došlo je do porasta jetrenih enzima ($> 3 \times$ GGN) uz istovremen porast ukupnog bilirubina ($> 2 \times$ GGN).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zdravi ispitanici u ispitivanjima dobro su podnosili jednokratne oralne doze do 480 mg (4 puta maksimalna preporučena dnevna doza) i višekratne doze do 300 mg jednom dnevno tijekom 5 dana. Nema specifičnog antidota za trovanje tolvaptanom. Znakovi i simptomi akutnog predoziranja mogu se predvidjeti kao pretjeran farmakološki učinak: porast serumske koncentracije natrija, poliurija, žeđ i dehidracija/hipovolemija.

U štakora i pasa nije uočena smrtnost nakon jednokratnih oralnih doza od 2000 mg/kg (maksimalna moguća doza). Jednokratna oralna doza od 2000 mg/kg bila je letalna u miševa, a simptomi toksičnosti uključivali su smanjenu lokomotornu aktivnost, teturav hod, tremor i hipotermiju.

U bolesnika u kojih se sumnja na predoziranje tolvaptanom, preporučuje se procjena vitalnih znakova, koncentracije elektrolita, EKG-a i statusa tekućina. Odgovarajuća nadoknada vode i/ili elektrolita mora se nastaviti do smanjenja izlučivanja vode. Dijaliza možda neće biti učinkovita u uklanjanju tolvaptana zbog njegovog visokog afiniteta vezanja za ljudske proteine plazme (> 98 %).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Diuretici, antagonisti vazopresina, ATK oznaka: C03XA01.

Mehanizam djelovanja

Tolvaptan je antagonist vazopresina koji specifično blokira vezanje arginin-vazopresina (AVP) na V2 receptore u distalnim dijelovima nefrona. Afinitet tolvaptana za ljudski V2 receptor je 1,8 puta veći nego afinitet prirodnog AVP-a.

Farmakodinamički učinci

Farmakodinamički učinci tolvaptana određeni su u zdravih ispitanika i ispitanika s ADPBB-om sa 1.-4. stadijem KBB-a. Učinci na klirens slobodne vode i volumen urina vidljivi su u svim stadijima KBB-a, s manjim apsolutnim učincima u kasnijim stadijima, u skladu sa smanjenjem broja potpuno funkcionalnih nefrona. Također je uočeno akutno smanjenje srednje vrijednosti ukupnog volumena bubrega nakon 3 tjedna terapije u svim stadijima KBB-a, u rasponu od -4,6 % u 1. stadiju KBB-a do -1,9 % u 4. stadiju KBB-a.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U središtu interesa kliničkog programa za razvoj tableta tolvaptana za liječenje ADPBB-a je pivotalno, multinacionalno, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 u kojem je uspoređivana dugoročna sigurnost i djelotvornost tolvaptana primijenjenog peroralno u režimu s podijeljenim dozama (titrirane između 60 mg/dan i 120 mg/dan) i placeba u 1445 odraslih ispitanika s ADPBB-om.

Ukupno je diljem svijeta provedeno 14 kliničkih ispitivanja koja su uključivala tolvaptan, a koja su potvrdila indicaciju ADPBB-a, uključujući 8 ispitivanja u SAD-u, 1 u Nizozemskoj, 3 u Japanu, 1 u Koreji i multinacionalno pivotalno ispitivanje faze 3.

Pivotalno ispitivanje faze 3 (TEMPO 3:4, 156-04-251) uključilo je ispitanike iz 129 centara u Sjevernoj i Južnoj Americi, u Japanu, Europi i drugim zemljama. Primarni cilj ovog ispitivanja bio je procijeniti dugoročnu djelotvornost tolvaptana za ADPBB uz pomoć stope promjene (%) ukupnog

volumena bubrega (UVB) (engl. *total kidney volume* [TKV]) (normaliziranog kao postotak, %) u ispitanika liječenih tolvaptanom u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo. U ovom ispitivanju ukupno je randomizirano 1445 odraslih bolesnika (u dobi od 18 do 50 godina) s dokazanom brzo progresivnom, ranom ADPBB (koja je zadovoljila modificirane Ravineove kriterije [engl. *modified Ravine criteria*], $UVB \geq 750$ ml, procijenjen klirens kreatinina ≥ 60 ml/min) u omjeru 2:1 za liječenje tolvaptanom ili primanje placeba. Bolesnici su liječeni do 3 godine.

Skupina koja je primala tolvaptan ($n = 961$) i skupina koja je primala placebo ($n = 484$) bile su dobro usklađene s obzirom na spol s prosječnom dobi od 39 godina. Kriteriji uključenja odredili su bolesnike u kojih je na početku dokazana rana progresija bolesti. Na početku je bolesnicima prosječna procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) bila 82 ml/min/1,73 m² (Kronična bolest bubrega – epidemiološka kolaboracija, KBB-EPI [engl. *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration, CKD-EPI*]), a njih 79 % imalo je hipertenziju i srednju vrijednost UVB-a od 1692 ml (972 ml/m prilagođenoj prema visini). Približno 35 % ispitanika imalo je KBB 1. stadija, 48 % KBB 2. stadija i 17 % KBB 3. stadija (eGFR_{KBB-EPI}). Dok su ti kriteriji pomogli u uključivanju bolesnika s brzo progresivnom bolešću u ispitivanu populaciju, analize podskupina temeljene na kriterijima stratifikacije (dob, UVB, GFR, albuminurija, hipertenzija) upućivale su na zaključak da prisutnost tih rizičnih čimbenika u mlađoj dobi prognozira bržu progresiju bolesti.

Rezultati primarnog ishoda, stope promjene UVB-a (normalizirano kao postotak, %) za ispitanike randomizirane u skupinu koja prima tolvaptan, bili su visoko statistički značajni u odnosu na stope promjene za ispitanike koji su primali placebo. Stopa porasta UVB-a tijekom 3 godine bila je značajno manja u ispitanika liječenih tolvaptanom nego u ispitanika koji su primali placebo: 2,80 % godišnje naspram 5,51 % godišnje (omjer geometrijske srednje vrijednosti 0,974; 95 % CI od 0,969 do 0,980; $p < 0,0001$).

Uzastopno su ispitani i unaprijed određeni sekundarni ishodi. Ključni sekundarni kompozitni ishod (progresija ADPBB-a) bilo je vrijeme do pojave više događaja kliničke progresije:

- 1) pogoršanja funkcije bubrega (definirano kao trajno [ponavljano tijekom najmanje 2 tjedna] smanjenje recipročne vrijednosti serumskog kreatinina za 25 % tijekom liječenja [od završetka titracije do posljednjeg posjeta za vrijeme liječenja])
- 2) medicinski značajna bubrežna bol (definirana kao traženje bolovanja, primjena analgetika posljednje linije, narkotika te antinociceptivnih, radioloških ili kirurških intervencija)
- 3) pogoršanje hipertenzije
- 4) pogoršanje albuminurije

Relativna stopa događaja povezanih s ADPBB-om bila je snižena za 13,5 % u bolesnika liječenih tolvaptanom (omjer hazarda 0,87; 95 % CI od 0,78 do 0,97; $p = 0,0095$).

Rezultati ključnog sekundarnog kompozitnog ishoda uglavnom su se mogli pripisati učincima pogoršanja funkcije bubrega i medicinski značajnoj bubrežnoj boli. Događaji povezani s funkcijom bubrega bili su 61,4 % manje vjerojatni pri primjeni tolvaptana u usporedbi s placebom (omjer hazarda 0,39; 95 % CI od 0,26 do 0,57; nominalna p vrijednost $< 0,0001$), a događaji povezani s bubrežnom boli bili su 35,8 % manje vjerojatni u bolesnika liječenih tolvaptanom (omjer hazarda 0,64; 95 % CI od 0,47 do 0,89; nominalna p vrijednost = 0,007). Suprotno tome, tolvaptan nije imao učinka na progresiju hipertenzije ni albuminurije.

TEMPO 4:4 je otvoreni nastavak ispitivanja u koji je bilo uključeno 871 ispitanika koji su završili ispitivanje TEMPO 3:4 iz 106 centara u 13 zemalja. U ovom su se ispitivanju ocjenjivali učinci tolvaptana na sigurnost, UVB i eGFR ispitanika koji su primali aktivnu terapiju tijekom 5 godina (rano liječeni), u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo tijekom 3 godine, a zatim bili prebačeni na aktivnu terapiju tijekom 2 godine (kasno liječeni).

Primarni ishod za UVB nije pokazao razliku u promjeni ($-1,7$ %) tijekom 5 godina liječenja između rano i kasno liječenih ispitanika pri prethodno određenoj graničnoj vrijednosti statističke značajnosti ($p = 0,3580$). Putanja rasta UVB-a u obje skupine bila je usporena u odnosu na placebo u prve 3 godine, što pokazuje da su i rano i kasno tolvaptanom liječeni bolesnici imali sličan stupanj koristi.

Sekundarni ishod testiranja održanja pozitivnih učinaka na funkciju bubrega pokazao je da se očuvanje eGFR-a opaženo na kraju ključnog ispitivanja TEMPO 3:4 (3,01 do 3,34 ml/min/1,73 m² na 1. i 2. kontrolnom pregledu) moglo očuvati tijekom otvorene faze liječenja. Ta se razlika održala u prethodno određenoj analizi mješovitog modela procjene učinka za ponovljena mjerenja (engl. *mixed effect model repeat measurement*, MMRM) (3,15 ml/min/1,73 m², 95 % CI 1,462 do 4,836, p = 0,0003) i kod analiza osjetljivosti u kojima su početni podaci o eGFR-u bili preneseni dalje (2,64 ml/min/1,73 m², 95 % CI 0,672 do 4,603, p = 0,0086). Ti podaci ukazuju na to da tolvaptan može usporiti brzinu slabljenja funkcije bubrega te da korisni učinci traju za vrijeme terapije.

Trenutno nisu dostupni dugoročniji podaci koji bi mogli pokazati usporava li dugotrajna terapija tolvaptanom i dalje brzinu slabljenja funkcije bubrega i utječe li na kliničke ishode ADPKD, uključujući odgađanje početka završne faze bolesti bubrega.

Genotipizacija gena za *PKD1* i *PKD2* bila je provedena u većine bolesnika uključenih u otvoreni nastavak ispitivanja (TEMPO 4:4), no rezultati još nisu poznati.

Nakon dodatne 2 godine liječenja tolvaptanom, tj. nakon ukupno 5 godina terapije tolvaptanom, nisu opaženi nikakvi novi sigurnosni signali.

U multicentričnom, međunarodnom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju 156-13-210 faze 3 s randomiziranim ustezanjem (engl. *randomized-withdrawal*) lijeka uspoređena je djelotvornost i sigurnost tolvaptana (u dozi od 45 mg/dan do 120 mg/dan) i placebo u bolesnika koji su mogli podnijeti tolvaptan tijekom petotjedne titracije i uvodnog (engl. *run-in*) razdoblja terapije tolvaptanom. U ispitivanju je korišten pristup randomiziranog ustezanja od lijeka kako bi se zadržao što veći broj bolesnika koji su mogli podnositi tolvaptan tijekom petotjednog, jednostruko slijepog predrandomizacijskog razdoblja koje se sastojalo od dvotjednog razdoblja titracije i trojednog uvodnog razdoblja. Ovaj je ustroj korišten da bi se minimizirao učinak ranog prekida uzimanja lijeka i nedostajanja podataka o mjerama ishoda.

Ukupno 1370 bolesnika (u dobi od 18 do 65 godina) s KBB-om i eGFR-om između 25 i 65 ml/min/1,73 m² ako su bili mlađi od 56 godina; ili eGFR-om između 25 i 44 ml/min/1,73 m², uz smanjenje eGFR-a >2,0 ml/min/1,73 m²/godina ako su bili u dobi između 56 i 65 godina, bilo je randomizirano u skupinu koja je primala tolvaptan (n = 683) ili u skupinu koja je primala placebo (n = 687) i liječeno tijekom 12 mjeseci.

U randomiziranih je ispitanika početni prosječni eGFR iznosio 41 ml/min/1,73 m² (KBB-EPI), a prosječna vrijednost prethodnih TKV-a, dostupnih za 318 (23 %) ispitanika, iznosila je 2026 ml. Približno je 5 % ispitanika imalo eGFR 60 ml/min/1,73 m² ili veći (stadij 2 KBB-a), 75 % imalo je eGFR manji od 60 i veći od 30 ml/min/1,73 m² (stadij 3 KBB-a), dok je 20 % imalo eGFR manji od 30, ali veći od 15 ml/min/1,73 m² (stadij 4 KBB-a). Stadij 3 KBB-a može se dalje podijeliti na stadij 3a 30 %, (eGFR od 45 ml/min/1,73 m² do manje od 60 ml/min/1,73 m²) i stadij 3b 45 %, (eGFR između 30 i 45 ml/min/1,73 m²).

Primarna mjera ishoda ovog kliničkog ispitivanja bila je promjena u eGFR-u od početne razine prije liječenja do procijenjene vrijednosti nakon liječenja. Smanjenje eGFR-a bilo je značajno manje u bolesnika liječenih tolvaptanom nego u bolesnika koji su primali placebo (p < 0,0001). Terapijska razlika u promjeni eGFR-a opažena u ovom ispitivanju iznosi 1,27 ml/min/1,73 m², što predstavlja 35 %-tno smanjenje srednje vrijednosti promjene eGFR-a dobivene metodom najmanjih kvadrata (engl. *least square*, LS) za -2,34 ml/min/1,73 m² u skupini liječenoj tolvaptanom u odnosu na -3,61 ml/min/1,73 m² u skupini koja je primala placebo, a koje je opaženo u razdoblju od jedne godine. Ključna sekundarna mjera ishoda bila je usporedba djelotvornosti liječenja tolvaptanom naspram placebo u smanjivanju opadanja eGFR-a na godišnjoj razini (engl. *annualised eGFR slope*) u svim vremenskim točkama mjerenja u ovom ispitivanju. Ti su podaci također pokazali značajnu korist od tolvaptana naspram placebo (p < 0,0001).

Analizom primarnih i sekundarnih mjera ishoda po podskupinama prema stadiju KBB-a, u ispitanika

koji su na početku ispitivanja imali stadij 2, 3a, 3b i rani 4. stadij (eGFR 25 do 29 ml/min/1,73 m²) pronađeni su slični, dosljedni učinci liječenja u usporedbi s placebom.

Unaprijed definirana analiza podskupina ukazala je na to da je tolvaptan imao manji učinak u bolesnika starijih od 55 godina, male podskupine sa znatno manjom brzinom smanjenja eGFR-a.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka tolvaptan u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u policističnoj bolesti bubrega (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene tolvaptan se brzo apsorbira i doseže vršnu plazmatsku koncentraciju otprilike 2 sata nakon primjene. Apsolutna bioraspoloživost tolvaptana je otprilike 56 %. Istovremena primjena tolvaptana uz obrok s visokim udjelom masnoća povećala je vršnu koncentraciju tolvaptana i do dva puta, ali je AUC ostao nepromijenjen. Iako klinički značaj ovog nalaza nije poznat, jutarnju dozu je potrebno uzeti natašte kako bi se smanjio nepotreban rizik od povećanja maksimalne izloženosti (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Čini se da nakon jednokratnih oralnih doza od ≥ 300 mg, vršna plazmatska koncentracija doseže plato, moguće zbog saturacije apsorpcije. Tolvaptan se reverzibilno veže (98 %) za proteine plazme.

Biotransformacija

Tolvaptan se opsežno metabolizira u jetri i to gotovo isključivo putem CYP3A. Tolvaptan je slab supstrat CYP3A4 i čini se da nema nikakvo inhibitorno djelovanje. *In vitro* ispitivanja pokazala su da tolvaptan nema inhibitorno djelovanje na CYP3A. Identificirano je 14 metabolita u plazmi, urinu i fecesu; svi osim jednog također se metaboliziraju putem CYP3A. Samo metabolit oksobutiratna kiselina sudjeluje u više od 10 % ukupne radioaktivnosti plazme; svi drugi prisutni su u nižim koncentracijama nego tolvaptan. Metaboliti tolvaptana ne doprinose ili malo doprinose farmakološkom učinku tolvaptana; svi metaboliti ili nemaju ili imaju slabu antagonističku aktivnost prema ljudskim V2 receptorima u usporedbi s tolvaptanom. Terminalni poluvijek eliminacije je otprilike 8 sati, a koncentracije tolvaptana u stanju dinamičke ravnoteže postižu se nakon prve doze.

Eliminacija

Manje od 1 % čiste djelatne tvari izlučuje se nepromijenjeno urinom. Pokusima s radioaktivno obilježenim tolvaptanom otkriveno je 40 % radioaktivnosti u urinu, 59 % u fecesu, dok je nepromijenjeni tolvaptan činio 32 % radioaktivnosti. Tolvaptan čini samo manji dio u plazmi (3 %).

Linearnost/nelinearnost

Nakon jednokratnih oralnih doza, vrijednosti C_{max} pokazuju porast manji od porasta proporcionalnog dozi pri dozama od 30 mg do 240 mg, a zatim plato pri dozama od 240 mg do 480 mg. AUC raste linearno.

Nakon višekratne primjene doze od 300 mg jednom dnevno, izloženost tolvaptanu povećala se samo 6,4 puta u usporedbi s dozom od 30 mg. Kod primjene režima podijeljenih doza od 30 mg/dan, 60 mg/dan i 120 mg/dan u bolesnika s ADPBB-om izloženost tolvaptanu (AUC) raste linearno.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Dob

Dob ne utječe značajno na klirens tolvaptana.

Oštećenje funkcije jetre

Učinak blagog ili umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B) na farmakokinetiku tolvaptana ispitivan je u 87 bolesnika s bolešću jetre različitog porijekla. Nisu uočene klinički značajne promjene u klirensu za doze u rasponu od 5 mg do 60 mg. Dostupne informacije za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) su vrlo ograničeni.

U analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika s edemom uzrokovanim bolešću jetre, AUC tolvaptana u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) te blagim ili umjerenim (Child-Pugh stadiji A i B) oštećenjem jetre bio je 3,1 puta i 2,3 puta veći nego u zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije bubrega

U analizi populacijske farmakokinetike za bolesnike s ADPBB-om, koncentracije tolvaptana su se povećale, u usporedbi sa zdravim ispitanicima, sa smanjenjem funkcije bubrega ispod eGFR-a od 60 ml/min/1,73 m². Smanjenje eGFR_{KBB-EPI} sa 72,2 na 9,79 (ml/min/1,73 m²) bilo je povezano sa smanjenjem ukupnog tjelesnog klirensa od 32 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala. Zamijećena je teratogenost u kunića pri davanju 1000 mg/kg/dan (2,6 puta veća izloženost od izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 120 mg/dan). Nisu zamijećeni teratogeni učinci u kunića pri dozi od 300 mg/kg/dan (1,2 puta veća izloženost od izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 120 mg/dan).

U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na štakorima, zamijećeno je kašnjenje okoštavanja i smanjena tjelesna težina mladunčadi pri visokoj dozi od 1000 mg/kg/dan.

Dva ispitivanja plodnosti u štakora pokazala su učinke na roditeljsku generaciju (smanjeno uzimanje hrane i porast tjelesne težine, salivacija), ali tolvaptan nije utjecao na reproduktivne sposobnosti u mužjaka i nije bilo utjecaja na fetuse. U ženki su u oba ispitivanja uočeni poremećeni estrusni ciklusi. Razina pri kojoj nisu opažene nuspojave (NOAEL) u reproduktivnoj funkciji ženki (100 mg/kg/dan) bila je izloženost otprilike 4,4 puta veća od izloženosti pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude od 120 mg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

kukuruzni škrob
hidroksipropilceluloza
laktoza hidrat
magnezijev stearat
mikrokristalična celuloza
indigo carmine aluminium lake

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jinarc 15 mg tablete

7 ili 28 tableta u blisteru (PVC/aluminijska folija)

Jinarc 30 mg tablete

7 ili 28 tableta u blisteru (PVC/aluminijska folija)

Jinarc 15 mg tablete + Jinarc 45 mg tablete

14 tableta u 1 blisteru (PVC/aluminijska folija) sa 7 × 15 mg i 7 × 45 mg tableta

28 tableta u 2 blistera (PVC/aluminijska folija) sa 7 × 15 mg i 7 × 45 mg tableta

56 tableta u 4 blistera (PVC/aluminijska folija) sa 7 × 15 mg i 7 × 45 mg tableta

14 tableta u 1 blisteru (PVC/aluminijska folija) u kartonskom ovitku sa 7 × 15 mg i 7 × 45 mg tableta

28 tableta u 2 blistera (PVC/aluminijska folija) u kartonskom ovitku sa 7 × 15 mg i 7 × 45 mg tableta

56 tableta u 4 blistera (PVC/aluminijska folija) u kartonskom ovitku sa 7 × 15 mg i 7 × 45 mg tableta

Jinarc 30 mg tablete + Jinarc 60 mg tablete

14 tableta u 1 blisteru (PVC/aluminijska folija) sa 7 × 30 mg i 7 × 60 mg tableta

28 tableta u 2 blistera (PVC/aluminijska folija) sa 7 × 30 mg i 7 × 60 mg tableta

56 tableta u 4 blistera (PVC/aluminijska folija) sa 7 × 30 mg i 7 × 60 mg tableta

14 tableta u 1 blisteru (PVC/aluminijska folija) u kartonskom ovitku sa 7 × 30 mg i 7 × 60 mg tableta

28 tableta u 2 blistera (PVC/aluminijska folija) u kartonskom ovitku sa 7 × 30 mg i 7 × 60 mg tableta

56 tableta u 4 blistera (PVC/aluminijska folija) u kartonskom ovitku sa 7 × 30 mg i 7 × 60 mg tableta

Jinarc 30 mg tablete + Jinarc 90 mg tablete

14 tableta u 1 blisteru (PVC/aluminijska folija) sa 7 × 30 mg i 7 × 90 mg tableta

28 tableta u 2 blistera (PVC/aluminijska folija) sa 7 × 30 mg i 7 × 90 mg tableta

56 tableta u 4 blistera (PVC/aluminijska folija) sa 7 × 30 mg i 7 × 90 mg tableta

14 tableta u 1 blisteru (PVC/aluminijska folija) u kartonskom ovitku sa 7 × 30 mg i 7 × 90 mg tableta

28 tableta u 2 blistera (PVC/aluminijska folija) u kartonskom ovitku sa 7 × 30 mg i 7 × 90 mg tableta

56 tableta u 4 blistera (PVC/aluminijska folija) u kartonskom ovitku sa 7 × 30 mg i 7 × 90 mg tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jinarc 15 mg tablete

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

Jinarc 30 mg tablete

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

Jinarc 15 mg tablete + Jinarc 45 mg tablete

EU/1/15/1000/005-007 (blister)

EU/1/15/1000/014-016 (blister u kartonskom ovitku)

Jinarc 30 mg tablete + Jinarc 60 mg tablete

EU/1/15/1000/008-010 (blister)

EU/1/15/1000/017-019 (blister u kartonskom ovitku)

Jinarc 30 mg tablete + Jinarc 90 mg tablete

EU/1/15/1000/011-013 (blister)

EU/1/15/1000/020-022 (blister u kartonskom ovitku)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 3. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije puštanja Jinarca u promet u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja mora usuglasiti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije i modalitet distribucije sa svakim nadležnim državnim tijelom. Nositelj odobrenja mora osigurati da svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati i/ili primjenjivati JINARC imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket

- Edukacijski materijal za liječnika
- Informativni paket za bolesnika

Cilj edukacijskog programa je osiguravanje informiranosti o mogućem riziku od hepatotoksičnosti te

pružanje smjernica za zbrinjavanje tog rizika i o važnosti prevencije trudnoće prije početka i tijekom liječenja Jinarcom.

Edukacijski materijal za liječnika mora sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Materijal za obuku zdravstvenih radnika

Materijal za obuku zdravstvenih radnika sadržavat će sljedeće ključne elemente

- rizik od hepatotoksičnosti povezan s primjenom Jinarca
- važnost prevencije trudnoće, prije i tijekom liječenja Jinarcom

Informativni paket za bolesnika mora sadržavati:

- Uputu o lijeku s informacijama za bolesnika
- Edukacijski materijal za bolesnika/njegovatelja
- Karticu s upozorenjima za bolesnika

Edukacijski materijal za bolesnika/njegovatelja sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- rizik od hepatotoksičnosti povezan s primjenom Jinarca
- važnost prevencije trudnoće, prije i tijekom liječenja Jinarcom

Kartica s upozorenjima za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- znakovi ili simptomi hepatotoksičnosti ili teške dehidracije
- savjeti za slučaj da se takvi simptomi pojave

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) kako bi se istražio rizik od: <ul style="list-style-type: none">• hepatotoksičnosti povezan s primjenom Jinarca. Dodatno, ispitivanje mora pružiti informacije o: <ul style="list-style-type: none">• ishodima trudnoća u bolesnika liječenih Jinarcom• obrascima potrošnje lijeka, posebno s obzirom na primjenu izvan odobrenih indikacija te primjenu u bolesnika starijih od 50 godina• nuspojavama povezanim s dugotrajnom primjenom Jinarca Završno izvješće o ispitivanju treba podnijeti do:	I. kvartala 2025.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 15 mg tablete

tolvaptan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 15 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

7 tableta

28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jinarc 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 15 mg tablete

tolvaptan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

tolvaptan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 30 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

7 tableta

28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jinarc 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

tolvaptan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

tolvaptan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta od 15 mg sadrži 15 mg tolvaptana.

Svaka tableta od 45 mg sadrži 45 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Svako pakiranje od 14 tableta sadrži:

7 × 15 mg tableta i 7 × 45 mg tableta

Svako pakiranje od 28 tableta sadrži:

14 × 15 mg tableta i 14 × 45 mg tableta

Svako pakiranje od 56 tableta sadrži:

28 × 15 mg tableta i 28 × 45 mg tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

tolvaptan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

*
C

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (blisteri u kartonskom ovitku)

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

tolvaptan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta od 15 mg sadrži 15 mg tolvaptana.

Svaka tableta od 45 mg sadrži 45 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Svako pakiranje od 14 tableta sadrži:

7 × 15 mg tableta i 7 × 45 mg tableta u kartonskom pakiranju

Svako pakiranje od 28 tableta sadrži:

14 × 15 mg tableta i 14 × 45 mg tableta u kartonskom pakiranju

Svako pakiranje od 56 tableta sadrži:

28 × 15 mg tableta i 28 × 45 mg tableta u kartonskom pakiranju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

tolvaptan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta od 15 mg sadrži 15 mg tolvaptana.

Svaka tableta od 45 mg sadrži 45 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Svako pakiranje od 14 tableta sadrži:

7 × 15 mg tableta i 7 × 45 mg tableta

Svako pakiranje od 28 tableta sadrži:

14 × 15 mg tableta i 14 × 45 mg tableta

Svako pakiranje od 56 tableta sadrži:

28 × 15 mg tableta i 28 × 45 mg tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

*
C

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

tolvaptan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta od 30 mg sadrži 30 mg tolvaptana.

Svaka tableta od 60 mg sadrži 60 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Svako pakiranje od 14 tableta sadrži:

7 × 30 mg tableta i 7 × 60 mg tableta

Svako pakiranje od 28 tableta sadrži:

14 × 30 mg tableta i 14 × 60 mg tableta

Svako pakiranje od 56 tableta sadrži:

28 × 30 mg tableta i 28 × 60 mg tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

tolvaptan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

*
C

Pon

Uto

Sri

Čet

Pet

Sub

Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (blisteri u kartonskom ovitku)

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

tolvaptan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta od 30 mg sadrži 30 mg tolvaptana.

Svaka tableta od 60 mg sadrži 60 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Svako pakiranje od 14 tableta sadrži:

7 × 30 mg tableta i 7 × 60 mg tableta u kartonskom pakiranju

Svako pakiranje od 28 tableta sadrži:

14 × 30 mg tableta i 14 × 60 mg tableta u kartonskom pakiranju

Svako pakiranje od 56 tableta sadrži:

28 × 30 mg tableta i 28 × 60 mg tableta u kartonskom pakiranju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

tolvaptan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta od 30 mg sadrži 30 mg tolvaptana.

Svaka tableta od 60 mg sadrži 60 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Svako pakiranje od 14 tableta sadrži:

7 × 30 mg tableta i 7 × 60 mg tableta

Svako pakiranje od 28 tableta sadrži:

14 × 30 mg tableta i 14 × 60 mg tableta

Svako pakiranje od 56 tableta sadrži:

28 × 30 mg tableta i 28 × 60 mg tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

*
C

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta od 30 mg sadrži 30 mg tolvaptana.

Svaka tableta od 90 mg sadrži 90 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Svako pakiranje od 14 tableta sadrži:

7 × 30 mg tableta i 7 × 90 mg tableta

Svako pakiranje od 28 tableta sadrži:

14 × 30 mg tableta i 14 × 90 mg tableta

Svako pakiranje od 56 tableta sadrži:

28 × 30 mg tableta i 28 × 90 mg tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

*
C

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA (blisteri u kartonskom ovitku)

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta od 30 mg sadrži 30 mg tolvaptana.

Svaka tableta od 90 mg sadrži 90 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Svako pakiranje od 14 tableta sadrži:

7 × 30 mg tableta i 7 × 90 mg tableta u kartonskom pakiranju

Svako pakiranje od 28 tableta sadrži:

14 × 30 mg tableta i 14 × 90 mg tableta u kartonskom pakiranju

Svako pakiranje od 56 tableta sadrži:

28 × 30 mg tableta i 28 × 90 mg tableta u kartonskom pakiranju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta od 30 mg sadrži 30 mg tolvaptana.

Svaka tableta od 90 mg sadrži 90 mg tolvaptana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za daljnje informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Svako pakiranje od 14 tableta sadrži:

7 × 30 mg tableta i 7 × 90 mg tableta

Svako pakiranje od 28 tableta sadrži:

14 × 30 mg tableta i 14 × 90 mg tableta

Svako pakiranje od 56 tableta sadrži:

28 × 30 mg tableta i 28 × 90 mg tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne žvakati.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU**

*
C

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Jinarc i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jinarc
3. Kako uzimati Jinarc
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Jinarc
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Jinarc i za što se koristi

Jinarc sadrži djelatnu tvar tolvaptan koji blokira učinke vazopresina, hormona koji sudjeluje u nastanku cisti u bubrezima bolesnika s ADPBB-om. Sprečavanjem učinka vazopresina Jinarc usporava razvoj bubrežnih cisti u bolesnika s ADPBB-om, ublažava simptome bolesti i povećava stvaranje mokraće.

Jinarc je lijek za liječenje bolesti koja se zove „autosomno dominantna policistična bolest bubrega“ (ADPBB). Ova bolest uzrokuje rast cista ispunjenih tekućinom u bubrezima što uzrokuje pritisak na okolna tkiva i smanjuje funkciju bubrega što može dovesti do zatajenja bubrega. Jinarc se koristi za liječenje ADPBB-a u odraslih s kroničnom bolešću bubrega (KBB) 1. do 4. stadija s dokazanim brzim napredovanjem bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jinarc

Nemojte uzimati Jinarc

- ako ste alergični na tolvaptan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.) ili ako ste alergični na benzazepin ili derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopam mesilat ili mirtazapin)
- ako Vam je rečeno da imate povišene razine jetrenih enzima u krvi zbog kojih se ne smijete liječiti tolvaptanom
- ako Vam bubrezi ne rade (nema stvaranja urina)
- ako patite od stanja koje je povezano s vrlo niskim volumenom krvi (npr. teška dehidracija ili

- krvarenje)
- ako patite od stanja zbog kojeg Vam je povišena razina natrija u krvi
- ako ne osjećate žeđ
- ako ste trudni
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Jinarc

- ako patite od bolesti jetre
- ako ne možete popiti dovoljno vode (vidjeti niže "Piti dovoljno vode") ili ako morate ograničiti unos tekućine
- ako imate poteškoća s mokrenjem (npr. uvećanu prostatu)
- ako imate previsoku ili prenisku razinu natrija u krvi
- ako ste u prošlosti imali alergijsku reakciju na benzazepin, tolvaptan ili druge derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopam mesilat ili mirtazepin) ili na neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate šećernu bolest
- ako Vam je rečeno da imate visoke razine kemijskog spoja koji se naziva mokraćna kiselina u krvi (što može izazvati napade gihta)
- ako imate uznapredovalu bolest bubrega.

Ovaj lijek može uzrokovati poremećaj u radu jetre. Stoga, ukoliko imate znakove koji mogu upućivati na potencijalno oštećenje jetre odmah se javite svom liječniku:

- mučnina
- povraćanje
- vrućica
- umor
- gubitak apetita
- bol u trbuhu
- tamna mokraća
- žutica (žuta boja kože ili očiju)
- svrbež kože
- sindrom nalik gripi (bolovi u zglobovima i mišićima s vrućicom).

Tijekom liječenja ovim lijekom liječnik će Vas uputiti na pretrage krvi svaki mjesec kako bi se provjerile promjene u radu Vaše jetre.

Piti dovoljno vode

Ovaj lijek uzrokuje gubitak vode jer povećava stvaranje mokraće. Gubitak vode može prouzročiti nuspojave kao što su suha usta i žeđ ili čak i ozbiljnije nuspojave kao što su tegobe s bubrežima (vidjeti dio 4.). Zato je važno da imate pristup vodi i da možete piti dovoljne količine kada osjećate žeđ. Prije spavanja morate popiti 1 ili 2 čaše vode čak i ako niste žedni te također morate popiti još vode nakon mokrenja noću. Mora se obratiti posebna pažnja ako imate bolest koja smanjuje odgovarajući unos tekućine ili ako imate povećan rizik od gubitka tekućine, npr. u slučaju povraćanja ili proljeva. Zbog pojačanog stvaranja mokraće također je važno da uvijek imate pristup toaletu.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima (mlađim od 18 godina) jer njegova primjena u tim dobnim skupinama nije ispitana.

Drugi lijekovi i Jinarc

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Sljedeći lijekovi mogu pojačati učinak lijeka Jinarc:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir i fosamprenavir (primjenjuju se za liječenje HIV-a/AIDS-a)
- aprepitant (primjenjuje se za sprječavanje mučnine i povraćanja tijekom kemoterapije)
- krizotinib i imatinib (primjenjuju se za liječenje raka)
- ketokonazol, flukonazol ili itrakonazol (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija)
- makrolidni antibiotici kao što su eritromicin ili klaritromicin
- verapamil (primjenjuje se za liječenje bolesti srca i visokog krvnog tlaka)
- ciprofloksacina (antibiotik)
- diltiazem (primjenjuje se za liječenje visokog krvnog tlaka i boli u prsištu).

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinak lijeka Jinarc:

- fenitoin ili karbamazepin (primjenjuju se za liječenje epilepsije)
- rifampicin, rifabutin ili rifapentin (primjenjuju se za liječenje tuberkuloze)
- gospina trava (tradicionalni biljni lijek za poboljšanje malo lošijeg raspoloženja i blage tjeskobe).

Jinarc može pojačati učinak sljedećih lijekova:

- digoksina (primjenjuje se za liječenje nepravilnih otkucaja srca i zatajenja srca)
- dabigatrana (primjenjuje se za razrjeđivanje krvi)
- sulfasalazina (primjenjuje se za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa)
- metformina (primjenjuje se za liječenje šećerne bolesti).

Jinarc može smanjiti učinak sljedećih lijekova:

- analoga vazopresina kao što je desmopresin (primjenjuje se za povećanje faktora zgrušavanja krvi ili za kontrolu izlučivanja mokraće i mokrenja u krevet).

Ovi lijekovi mogu utjecati na Jinarc ili Jinarc može utjecati na njih:

- diuretici (primjenjuju se za povećanje stvaranja mokraće). Ako se uzimaju s Jinarcem mogu povećati rizik od nuspojava zbog gubitka vode ili mogu prouzročiti tegobe s bubrezima.
- diuretici ili drugi lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka. Ako se uzimaju s Jinarcem mogu povećati rizik od niskog krvnog tlaka kada ustajete iz sjedećeg ili ležećeg položaja.
- lijekovi koji povišuju razinu natrija u krvi ili koji sadrže velike količine soli (npr. tablete koje se otapaju u vodi i pripravci za probavne tegobe). Oni mogu pojačati učinak lijeka Jinarc. Postoji rizik za nakupljanje prevelike količine natrija u krvi.

Ipak, može biti dobro za Vas da uzimate ove lijekove zajedno s Jinarcem. Vaš liječnik će odlučiti što je prikladno za Vas.

Jinarc s hranom i pićem

Nemojte piti sok od grejpa kada uzimate ovaj lijek.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili dojite.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdanu kontracepciju tijekom primjene ovog lijeka.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke osobe mogu osjećati maglicu, slabost ili umor nakon primanja Jinarca. Ako se to dogodi i Vama, nemojte voziti ni koristiti bilo kakve alate ili strojeve.

Jinarc sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Jinarc

Jinarc mogu propisati samo liječnici specijalizirani za liječenje ADPBB-a. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Doza

Dnevna količina Jinarca uzima se podijeljena u dvije doze, jednu veću i drugu manju. Veću dozu potrebno je uzeti ujutro kada se probudite, najmanje 30 minuta prije jutarnjeg obroka. Manja doza se uzima 8 sati kasnije.

Kombinacije doza su:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Vaše liječenje će uobičajeno započeti s dozom od 45 mg ujutro i 15 mg 8 sati kasnije. Vaš liječnik zatim može postupno povećavati Vašu dozu do najviše kombinacije od 90 mg nakon buđenja i 30 mg nakon 8 sati. Kako bi Vam odredio najbolju dozu, Vaš će liječnik redovito provjeravati koliko dobro podnosite propisanu dozu. Morate uvijek uzimati najvišu propisanu kombinaciju doza koju možete podnijeti.

Ako uzimate druge lijekove koji mogu pojačati učinke Jinarca, možete primati niže doze. U tom slučaju liječnik Vam može propisati Jinarc tablete s 30 mg ili 15 mg tolvaptana koje se uzimaju jednom na dan, ujutro.

Način primjene

Progutajte tablete bez žvakanja s čašom vode.

Jutarnju dozu treba uzeti najmanje 30 minuta prije jutarnjeg obroka. Druga dnevna doza može se uzeti s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više Jinarca nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što Vam je propisano, **pijte puno vode i odmah se obratite svome liječniku ili u lokalnu bolnicu.** Ne zaboravite ponijeti sa sobom pakiranje lijeka tako da bude jasno što ste uzeli. Ako uzmete veću dozu vrlo kasno tijekom dana možda ćete tijekom noći morati češće ići u toalet.

Ako ste zaboravili uzeti Jinarc

Ako zaboravite uzeti svoj lijek, trebate uzeti dozu čim se sjetite, u istom danu. Ako jedan dan ne uzmete svoje tablete, sljedećeg dana uzmite svoju uobičajenu dozu. **NEMOJTE** uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili pojedinačne zaboravljene doze.

Ako prestanete uzimati Jinarc

Ako prestanete uzimati ovaj lijek, ciste u Vašim bubrezima mogu rasti istom brzinom kao prije nego što ste započeli liječenje Jinarcom. Zato bi trebali prestati uzimati ovaj lijek samo ako primijetite nuspojave koje zahtijevaju hitnu medicinsku njegu (vidjeti dio 4.) ili ako Vam liječnik kaže da prestanete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave:

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava možda ćete trebati hitnu medicinsku njegu. Prestanite uzimati Jinarc i odmah se obratite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako:

- ustanovite da otežano mokrite.
- osjetite oticanje lica, usana ili jezika, svrbež, osip po cijelom tijelu ili teško zviždanje u plućima ili nedostatak zraka (simptomi alergijske reakcije).

Jinarc može uzrokovati poremećaj u radu jetre.

Obratite se svom liječniku ako Vam se pojave simptomi kao što su mučnina, povraćanje, vrućica, umor, gubitak apetita, bol u trbuhu, tamna mokraća, žutica (žuta boja kože ili očiju), svrbež kože, bol u zglobovima i mišićima s vrućicom.

Druge nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- žeđ (koja zahtijeva povećani unos vode)
- glavobolja
- omaglica
- proljev
- suha usta
- povećana potreba za mokrenjem, mokrenjem noću, učestalijim mokrenjem
- umor

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- dehidracija
- visoke razine natrija, mokraćne kiseline i šećera u krvi
- smanjen apetit
- promjene osjeta okusa
- giht
- poteškoće sa spavanjem
- nesvjestica
- lupanje srca
- nedostatak zraka
- bol u trbuhu
- osjećaj punoće, napuhnutosti ili nelagode u trbuhu
- zatvor
- žgaravica
- abnormalna funkcija jetre
- suha koža
- osip
- svrbež
- koprivnjača
- bol u zglobovima
- grčevi u mišićima
- bol u mišićima
- opća slabost
- povišene razine jetrenih enzima u krvi
- gubitak težine
- porast težine

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- porast bilirubina (tvar koja može uzrokovati žutu boju kože ili očiju) u krvi

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije (vidjeti iznad)
- generalizirani osip (osip raširen po tijelu)
- akutno zatajenje jetre

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Jinarc

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, kartonskom ovitku i blisteru iza „Rok valjanosti“ (EXP). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Jinarc sadrži

- Djelatna tvar je tolvaptan.
Svaka tableta Jinarca od 15 mg sadrži 15 mg tolvaptana.
Svaka tableta Jinarca od 30 mg sadrži 30 mg tolvaptana.
Svaka tableta Jinarca od 45 mg sadrži 45 mg tolvaptana.
Svaka tableta Jinarca od 60 mg sadrži 60 mg tolvaptana.
Svaka tableta Jinarca od 90 mg sadrži 90 mg tolvaptana.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat (vidjeti dio 2.), kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, boja indigo carmine aluminium lake.

Kako Jinarc izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete Jinarca različite jačine imaju različit oblik i reljef:

Tableta od 15 mg: plava, trokutasta, s utisnutim „OTSUKA“ i „15“ na jednoj strani.

Tableta od 30 mg: plava, okrugla, s utisnutim „OTSUKA“ i „30“ na jednoj strani.

Tableta od 45 mg: plava, četvrtasta, s utisnutim „OTSUKA“ i „45“ na jednoj strani.

Tableta od 60 mg: plava, modificiranog pravokutnog oblika, s utisnutim „OTSUKA“ i „60“ na jednoj strani.

Tableta od 90 mg: plava, peterokutna, s utisnutim „OTSUKA“ i „90“ na jednoj strani.

Vaš lijek isporučuje se u sljedećim veličinama pakiranja:

Jinarc 15 mg tablete: pakiranje sadrži 7 tableta ili 28 tableta

Jinarc 30 mg tablete: pakiranje sadrži 7 tableta ili 28 tableta

Jinarc 45 mg tablete + Jinarc 15 mg tablete: pakiranje (blisteri s kartonskim ovitkom ili bez njega) sadrži

14 tableta (7 tableta veće jačine + 7 tableta manje jačine),

28 tableta (14 tableta veće jačine + 14 tableta manje jačine) ili

56 tableta (28 tableta veće jačine + 28 tableta manje jačine).

Jinarc 60 mg tablete + Jinarc 30 mg tablete: pakiranje (blisteri s kartonskim ovitkom ili bez njega)

sadrži

14 tableta (7 tableta veće jačine + 7 tableta manje jačine),
28 tableta (14 tableta veće jačine + 14 tableta manje jačine) ili
56 tableta (28 tableta veće jačine + 28 tableta manje jačine).

Jinarc 90 mg tablete + Jinarc 30 mg tablete: pakiranje (blisteri s kartonskim ovitkom ili bez njega)
sadrži

14 tableta (7 tableta veće jačine + 7 tableta manje jačine),
28 tableta (14 tableta veće jačine + 14 tableta manje jačine) ili
56 tableta (28 tableta veće jačine + 28 tableta manje jačine).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

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

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 69 1700 860

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +34 (0) 93 208 1020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0) 1 47 08 00 00

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: +46 (0) 8 545 286 60

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

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

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: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.