

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Samsca 7,5 mg tabletės
Samsca 15 mg tabletės
Samsca 30 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Samsca 7,5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 7,5 mg tolvaptano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Tabletėje yra 51 mg laktozės (monohidrato pavidalu)

Samsca 15 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg tolvaptano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Tabletėje yra 35 mg laktozės (monohidrato pavidalu)

Samsca 30 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Tabletėje yra 70 mg laktozės (monohidrato pavidalu)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Samsca 7,5 mg tabletės

Mėlynos, stačiakampės, nedaug išgaubtos $7,7 \times 4,35 \times 2,5$ mm dydžio tabletės, vienoje pusėje pažymėta „OTSUKA“ ir „7,5“.

Samsca 15 mg tabletės

Mėlynos, trikampės, nedaug išgaubtos $6,58 \times 6,2 \times 2,7$ mm dydžio tabletės, vienoje pusėje pažymėta „OTSUKA“ ir „15“.

Samsca 30 mg tabletės

Mėlynos, apvalios, nedaug išgaubtos, $\varnothing 8 \times 3,0$ mm dydžio tabletės, vienoje pusėje pažymėta „OTSUKA“ ir „30“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Samsca skirta gydyti suaugusių žmonių hiponatremiją, išsivysčiusią dėl antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromo (ADHSSS).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozės titravimo metu atidžiai stebima natrio koncentracija kraujo serume ir kraujo tūris (žr. 4.4 skyrių), todėl gydyti Samsca reikia pradėti ligoninėje.

Dozavimas

Tolvaptaną reikia pradėti, skiriant 15 mg dozę vieną kartą per parą. Dozę galima didinti iki didžiausios toleruojamos 60 mg dozės, skiriamos vieną kartą per parą, kol bus pasiekta pageidaujama natrio koncentracija serume.

Pacientams, kuriems padidėjusi natrio per greitos korekcijos rizika, pvz., onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams, esant labai žemam natrio kiekiui serume, vartojantiems diuretikus ar vartojantiems natrio papildus, reikia apsvarstyti 7,5 mg dozę (žr. 4.4 skyrių).

Titruojant dozę reikia stebėti natrio koncentraciją pacientų kraujo serume ir kraujo tūrį (žr. 4.4 skyrių). Jei natrio koncentracijos serume reikšmės gerėja nepakankamai, būtina pagalvoti apie kitas gydymo galimybes: arba vietoj tolvaptano, arba papildomas – kartu su tolvaptanu. Naudojant tolvaptaną kartu su kitomis gydymo galimybėmis gali padidėti per greitos natrio koncentracijos kraujo serume korekcijos rizika (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jei natrio koncentracija kraujo serume didėja tinkamai, pacientus būtina iširti dėl kitų kartu pasireiškiančių ligų ir reguliariai matuoti natrio koncentraciją kraujyje bei spręsti dėl tolimesnio gydymo tolvaptanu poreikio. Hiponatremijos atveju apie gydymo trukmę sprendžiama pagal kartu pasireiškiančią ligą ir jos gydymą. Manoma, kad gydymas tolvaptanu turi būti tęsiamas tol, kol kartu pasireiškianti liga bus tinkamai gydoma arba iki to laiko, kai hiponatremija kliniškai nebepasireišk.

Samsca negalima vartoti su greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Inkštų funkcijos sutrikimas

Tolvaptano negalima skirti pacientams, kuriems pasireiškia anurija (žr. 4.3 skyrių). Nebuvo atlikta tolvaptano tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškė sunkus inkštų nepakankamumas. Veiksmingumas ir saugumas šioje grupėje nėra gerai iširtas.

Turimais duomenimis, dozės keisti nereikia tada, kai pasireiškia lengvo arba vidutinio laipsnio inkštų funkcijos sutrikimas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nėra informacijos apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (Child-Plugh C klasė). Šiems pacientams dozę reikia keisti atsargiai ir matuoti elektrolitų koncentracijas bei kraujo tūrį (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia lengvo arba vidutinio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Plugh A ir B klasės), dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyvo amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Tolvaptano saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti. Samsca nerekomenduojama vartoti vaikams.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Geriau vartoti ryte, neatsižvelgiant į valgymą. Tabletes reikia nuryti nekramčius, užgeriant stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba benzazepinui ar benzazepino dariniams (žr. 4.4 skyrių)
- Anurija
- Tūrio sumažėjimas

- Hipovoleminė hiponatremija
- Hipernatremija
- Pacientai, kurie nejaučia troškulio
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių)
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skubus natrio koncentracijos žymaus padidėjimo serume poreikis

Nebuvo atlikta tolvaptano tyrimo, esant skubiam natrio koncentracijos žymaus padidėjimo serume poreikiui. Reikia svarstyti apie tokių pacientų alternatyvaus gydymo galimybes.

Priėjimas prie geriamo vandens

Vartojant tolvaptano gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų dėl skysčių netekimo, pvz., troškulys, burnos sausumas ir skysčių netekimas (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientams vanduo turi būti prieinamas, kad jie galėtų pakankamai atsigerti. Jei tolvaptanas skiriamas pacientams, kuriems skysčių vartojimas ribojamas, reikia būti atsargiems, kad skysčių netekimas pacientų organizme nebūtų per didelis.

Skysčių netekimas

Būtina stebėti skysčių tūrio būklę tolvaptaną vartojantiems pacientams, nes dėl gydymo tolvaptanu gali pasireikšti sunkus skysčių netekimas, tai yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorius. Jei skysčių netekimas tampa akivaizdus, imkitės atitinkamų priemonių, kurios gali apimti poreikį pertraukti arba sumažinti tolvaptano dozę ir padidinti skysčių vartojimą.

Šlapimo takų obstrukcija

Turi būti garantuota šlapimo nutekėjimo galimybė. Pacientams, kuriems dalinai užblokuotas šlapimo nutekėjimas, pavyzdžiui, esant prostatos hipertrofijai ar skausmingam šlapinimuisi, yra didesnė ūmaus šlapimo susilaikymo rizika.

Skysčių ir elektrolitų balansas

Ypač atidžiai reikia stebėti visų pacientų ir ypač tų, kuriems pasireiškia inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimai, skysčių ir elektrolitų būklę. Tolvaptano vartojimas gali per greitai padidinti natrio koncentraciją kraujo serume (≥ 12 mmol/l per 24 valandas, žr. informaciją žemiau); todėl būtina atidžiai stebėti visų pacientų natrio koncentraciją kraujo serume nuo gydymo pradžios praėjus ne vėliau kaip nuo 4 iki 6 valandų. Per pirmąsias nuo 1 iki 2 dienų ir laikotarpį iki tolvaptano dozės stabilizavimo, mažiausiai kas 6 valandas, būtina stebėti pacientų natrio koncentraciją kraujo serume ir kraujo tūrį.

Per greitą natrio koncentracijos kraujo serume korekcija

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą natrio koncentracija kraujo serume yra labai maža, gali būti didesnė rizika per greitos natrio koncentracijos kraujo serume korekcijos.

Per greitą hiponatremijos korekcija (padidėjimas ≥ 12 mmol/l per 24 valandas) gali sukelti osmozinę demielinizaciją, kuri pasireiškia dizartrija, mutizmu, disfagija, letargija, afektiniais pokyčiais, spazmine tetraplegija, traukuliais, koma arba mirtimi. Todėl, pradėjus gydymą, reikia atidžiai stebėti pacientų natrio koncentraciją kraujo serume ir kraujo tūrį (žr. aukščiau).

Siekiant sumažinti hiponatremijos per greitos korekcijos riziką, natrio koncentraciją reikia didinti mažiau nei nuo 10 mmol/l per 24 valandas iki 12 mmol/l per 24 valandas ir mažiau nei 18 mmol/l per 48 valandas. Todėl ankstyvoje gydymo fazėje korekcijai taikomos atsargesnės ribos.

Jei natrio koncentracijos korekcija atitinkamai po vaisto pavartojimo per pirmąsias 6 valandas viršija 6 mmol/l arba per pirmąsias nuo 6 iki 12 valandų – 8 mmol/l, reikia pagalvoti, kad natrio koncentracijos korekcija kraujo serume gali būti per greitą. Šiems pacientams reikia dažniau stebėti

natrio koncentraciją kraujo serume ir rekomenduojama jiems skirti hipotoninį tirpalą. Jeigu natrio koncentraciją kraujo serume didėja ≥ 12 mmol/l per 24 valandas arba ≥ 18 mmol/l per 48 valandas, gydymą tolvaptanu reikia sustabdyti arba nutraukti ir paskirti hipotoninį tirpalą.

Pacientams, kuriems yra didesnė demielinizacijos sindromo rizika, pavyzdžiui, hipoksija, alkoholizmas, mitybos nepakankamumas, natrio koncentracijos korekcijos tinkamas greitis gali būti mažesnis nei pacientams, kuriems nėra rizikos veiksnių; šiems pacientams korekcijos greitį reikia reguliuoti labai atsargiai.

Pacientai, kuriems prieš pradėdant gydymą Samsca buvo skiriamas kitas gydymas nuo hiponatremijos arba kiti natrio koncentraciją kraujo serume didinantys vaistiniai preparatai (žr. 4.5 skyrių) turi būti gydomi labai atsargiai. Šiems pacientams dėl potencialaus papildomo poveikio gali būti didesnė greitos serumo natrio korekcijos rizika per pirmąsias nuo 1 iki 2 gydymo dienų.

Samsca kartu su kitu gydymu nuo hiponatremijos ir natrio koncentraciją kraujo serume didinančiais vaistiniais preparatais skirti nerekomenduojama kaip pradinį gydymą arba pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą natrio koncentracija kraujo serume yra labai maža (žr. 4.5 skyrių).

Cukrinis diabetas

Diabetu sergantiems pacientams, kurių gliukozės koncentracija yra padidėjusi (pvz., virš 300 mg/dl), gali pasireikšti pseudohiponatremija. Prieš gydant tolvaptanu ir gydymo metu reikia paneigti šios būklės buvimo galimybę. Tolvaptanas gali sukelti hiperglikemiją (žr. 4.8 skyrių). Todėl reikia atidžiai prižiūrėti pacientus, kurie serga cukriniu diabetu. Tai ypač aktualu gydant II tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus, kurių būklė nėra tinkamai sureguliuota.

Idiosinkrazinis toksinis poveikis kepenims

Tolvaptano sukeltas kepenų pažeidimas buvo stebimas atliekant klinikinius tyrimus, kurių metu buvo tiriama ilgalaikis tolvaptano vartojimas skirtingai indikacijai (autosominei dominantinei policistinei inkstų ligai [ADPIL]) didesnėmis nei patvirtintai indikacijai dozėmis (žr. 4.8 skyrių).

Poregistraciniu laikotarpiu skiriant tolvaptano ADPIL gydyti gauta duomenų apie ūminį kepenų nepakankamumą, dėl kurio reikėjo persodinti kepenis (žr. 4.8 skyrių).

Šių klinikinių tyrimų metu 3 pacientams, kurie buvo gydomi tolvaptanu, buvo stebimas kliniškai reikšmingas alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas serume (daugiau nei 3 kartus už viršutinę normos ribą [VNR]) bei kliniškai reikšmingas bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas serume (daugiau nei 2 kartus už VNR). Be to, reikšmingas ALT aktyvumo padidėjimas dažniau buvo stebimas pacientams, kurie buvo gydomi tolvaptanu [4,4 % (42/958)] palyginti su pacientais, vartojusiais placebo [1,0 % (5/484)]. Asparagininės transaminazės aktyvumo serume padidėjimas ($> 3 \times$ VNR (viršutinė normos riba)) stebėtas 3,1 % (30/958) tolvaptaną vartojusių pacientų ir 0,8 % (4/484) placebo vartojusių pacientų. Dauguma kepenų fermentų pokyčių buvo stebimi per pirmuosius 18 gydymo mėnesių. Nutraukus gydymą tolvaptanu, padidėjimas palaiapsniui išnykdavo. Šie duomenys gali reikšti, kad tolvaptanas gali sukelti negrįžtamą ir galimai mirtiną kepenų pažeidimą.

Tolvaptano saugumo po patekimo į rinką tyrimo metu, gydant hiponatremiją, antrinę dėl SIADH, buvo stebėti keli kepenų sutrikimo ir padidėjusio transaminazių aktyvumo atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Tolvaptaną vartojantiems pacientams, kurie pranešė apie kepenų pažeidimo simptomus, įskaitant nuovargį, anoreksiją, nemalonius pojūčius dešinėje viršutinėje pilvo dalyje, tamsų šlapimą, ar gelta, būtina nedelsiant atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Jeigu yra įtariamas kepenų pažeidimas, būtina nedelsiant nutraukti tolvaptano vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą bei atlikti tyrimus, kurie padėtų nustatyti galimą pažeidimo priežastį. Pakartotinai pacientų gydyti tolvaptanu negalima, nebent aiškiai nustatoma, kad kepenų pažeidimas yra nesusijęs su gydymu tolvaptanu.

Anafilaksija

Remiantis patirtimi, įgyta po vaistinio preparato registracijos, paskyrus tolvaptaną anafilaksija (įskaitant anafilaksinį šoką ir generalizuotą išbėrimą) labai reta. Gydomo metu pacientus būtina atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems diagnozuota padidėjusio jautrumo benzazepinams arba benzazepino dariniams (pvz., benazepriliui, konivaptanui, fenoldopamo mezilatui arba mirtazapinui) reakcijų, gali kilti padidėjusio jautrumo tolvaptanui reakcijų (žr. 4.3 skyrių „Kontraindikacijos“).

Kilus anafilaksinei reakcijai ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, reikia nedelsiant nutraukti tolvaptano vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą. Kadangi padidėjęs jautrumas yra kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių), jei pasireiškė anafilaksinė reakcija ar kitokia sunki alerginė reakcija, gydymo niekada negalima atnaujinti.

Laktozė

Samsca sudėtyje yra pagalbinės medžiagos laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su kitu gydymu nuo hiponatremijos ir natrio koncentraciją serume didinančiais vaistiniais preparatais

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose kartu būtų vartojamas Samsca ir kitas gydymas nuo hiponatremijos, toks kaip hipertoniškas natrio chlorido tirpalas, geriamieji natrio preparatai ar natrio koncentraciją kraujo serume didinantys vaistiniai preparatai, patirties nėra. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra daug natrio, pavyzdžiui, šnypščiosios skausmą malšinančios tabletės ir tam tikras natrio sudėtyje turintis dispepsijos gydymas taip pat gali padidinti natrio koncentraciją kraujo serume. Samsca vartojimas kartu su kitu gydymu nuo hiponatremijos arba kitais natrio koncentraciją kraujo serume didinančiais vaistiniais preparatais gali sukelti padidėjusią greitos natrio koncentracijos kraujo serume korekcijos riziką (žr. 4.4 skyrių) ir todėl nerekomenduojamas kaip pradinis gydymas arba pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą natrio koncentracija kraujo serume yra labai maža, nes dėl greitos natrio koncentracijos kraujo serume korekcijos gali kilti osmozinė demielinizacijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis tolvaptano farmakokinetikai

CYP3A4 inhibitoriai

Pavartojus stipriai veikiančių CYP3A4 inhibitorių, tolvaptano koncentracija plazmoje padidėjo iki 5,4 karto po laiko-koncentracijos kreivę (AUC) esančiame plote. Kartu su tolvaptanu skirti CYP3A4 inhibitorius (pvz., ketokonazolį, makrolidinius antibiotikus, diltiazemą) reikia atsargiai. Vartojant tolvaptaną su greipfrutų sultimis, tolvaptano ekspozicija padidėjo 1,8 karto. Pacientai, vartojantys tolvaptaną, turi vengti gerti greipfrutų sultis.

CYP3A4 induktoriai

Pavartojus CYP3A4 induktorių, tolvaptano koncentracija plazmoje sumažėjo iki 87 % (AUC). Skirti CYP3A4 induktorius (pvz., rifampiciną, barbitūratų) kartu su tolvaptanu būtina atsargiai.

Tolvaptano poveikis kitų preparatų farmakokinetikai

CYP3A4 substratai

CYP3A4 substrato tolvaptano skyrimas sveikiems asmenims neturėjo įtakos kai kurių kitų CYP3A4 substratų (pvz., varfarino arba amiodarono) koncentracijai plazmoje. Lovastatino koncentraciją

plazmoje tolvaptanas padidino nuo 1,3 karto iki 1,5 karto. Nors šis padidėjimas kliniškai nereikšmingas, jis rodo, kad tolvaptanas gali padidinti CYP3A4 substratų ekspoziciją.

Nešiklių substratai

P-glikoproteino substratai

Tyrimai *in vitro* rodo, kad tolvaptanas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas ir konkurencinis inhibitorius. Pastovios digoksino koncentracijos padidėjo (1,3 karto – didžiausia nustatyta koncentracija plazmoje [C_{max}] ir 1,2 karto – plotas po koncentracijos plazmoje – laiko kreive dozavimo laikotarpiu [AUC_T]), kai digoksinas buvo skiriamas su keliomis 60 mg tolvaptano dozėmis kartą per parą. Todėl reikia gydyti atsargiai ir įvertinti, ar pacientams, kuriems skiriama digoksino ar kitų siauro terapinio lango P-gp substratų (pvz., dabigatrano eteksilato), nebus per didelio poveikio, kai gydoma tolvaptanu.

BCRP ir OCT1

Tolvaptaną (90 mg) skyrus kartu su BCRP substratu rozuvastatinu (5 mg), rozuvastatino C_{max} ir AUC_t padidėjo atitinkamai 54 % ir 69 %. Jei BCRP substratai (pvz., sulfasalazinas) skiriami kartu su tolvaptanu, pacientus reikia gydyti atsargiai ir įvertinti, ar nesustiprėjo šių vaistinių preparatų poveikis. Jei OCT1 substratai (pvz., metforminas) skiriami kartu su tolvaptanu, pacientus reikia gydyti atsargiai ir įvertinti, ar nesustiprėjo šių vaistinių preparatų poveikis.

Diuretikai

Nors neatrodo, kad yra sinergistinis arba pridėtinis tolvaptano ir kilpinių bei tiazidinių diuretikų derinio vartojimo kartu poveikis, kiekvienos grupės medžiaga gali sukelti sunkią dehidraciją, tai yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorius. Jei skysčių netekimas arba inkstų funkcijos sutrikimas tampa akivaizdus, imkitės atitinkamų priemonių, kurios gali apimti poreikį pertraukti arba sumažinti tolvaptano ir (arba) diuretikų dozę, padidinti skysčių vartojimą, įvertinti ir imtis priemonių dėl kitų galimų inkstų funkcijos sutrikimo arba skysčių netekimo priežasčių.

Vartojimas kartu su vazopresino analogais

Kartu su akvaretinio poveikiu inkstams, tolvaptanas blokuoja kraujagyslių vazopresino V2 receptorių, kurie dalyvauja atpalaiduojant krešėjimo faktorius (pvz., von Willebrand'o faktorį) iš endotelio ląstelių. Todėl vazopresino analogų, tokių kaip desmopresinas, poveikis gali būti susilpnėjęs pacientams, vartojantiems šiuos analogus siekiant išvengti arba kontroliuoti kraujavimą, kai jie vartojami kartu su tolvaptanu,

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie tolvaptano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Samsca negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tolvaptanu metu.

Žindymas

Nežinoma, ar tolvaptanas išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tolvaptanas išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Samsca negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė poveikį vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Samsca gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau vairuojant ir valdant mechanizmus, reikia atsižvelgti į tai, kad kartais gali atsirasti galvos svaigimas, nuovargis ar alpimas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tolvaptano nepageidajamų reakcijų pasireiškimo įvertinimas gydant SIADH remiasi 3 294 pacientų, kurie buvo gydomi tolvaptanu, klinikinių tyrimų duomenų bazės duomenimis ir jie atitinka veikliosios medžiagos farmakologines savybes. Farmakodinaminiu požiūriu nuspėjamos ir dažniausiai nustatytos nepageidajamos reakcijos yra troškulys, burnos sausumas ir poliakiurija, pasireiškusios apie 18 %, 9 % ir 6 % pacientų.

Nepageidajamos reakcijos, pateikiamos lentelėje

Nepageidajamų reakcijų dažniai klinikiniuose tyrimuose apibūdinami kaip labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidajamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidajamų reakcijų, apie kurias pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką, dažnio nustatyti negalima, nes apie jas gauti spontaniai pranešimai. Todėl šių nepageidajamų reiškinių dažnis vertinamas kaip „dažnis nežinomas“.

Organų sistemų klasė	Dažnis			
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai				anafilaksinis šokas, generalizuotas bėrimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		polidipsija, dehidratacija, hiperkalemija, hiperglikemija, hipoglikemija ¹ , hipernatremija ¹ , hiperurikemija ¹ , sumažėjęs apetitas		
Nervų sistemos sutrikimai		sinkopė ¹ , galvos skausmas ¹ , svaigulys ¹	skonio jutimo sutrikimas	
Kraujagyslių sutrikimai		ortostatinė hipotenzija		
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas	vidurių užkietėjimas, viduriavimas ¹ , burnos sausumas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		ekchimozė, niežulys	niežtintis bėrimas ¹	

Organų sistemų klasė	Dažnis			
	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		poliakiurija, poliurija	inkstų funkcijos sutrikimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	troškulys	astenija, karščiavimas, bendras negalavimas ¹		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				kepenų sutrikimai ² , ūminis kepenų nepakankamumas ³
Tyrimai		kraujas šlapime ¹ , padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis (žr. 4.4 skyrių) ¹ , padidėjęs aspartataminotransferazės kiekis (žr. 4.4 skyrių) ¹ , padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	padidėjęs bilirubino kiekis (žr. 4.4 skyrių) ¹	padidėjęs transaminazių aktyvumas ²
Chirurginės ir terapinės procedūros	per greita hiponatremijos korekcija, kartais sukelianti neurologinius simptomus			

¹ stebėta klinikiniuose tyrimuose, kuriuose vertinamos kitos indikacijos

² iš saugumo tyrimo po patekimo į rinką, kai skiriama antrinei dėl SIADH hiponatremijai

³ pastebėta po tolvaptano, skiriamo ADPIL gydyti, patekimo į rinką. Reikėjo persodinti kepenis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Greita hiponatremijos korekcija

Tolvaptano saugumo po patekimo į rinką tyrime, kai skiriama antrinei dėl SIADH hiponatremijai, įskaitant didelę dalį pacientų su augliais (ypač smulkialąstelinio plaučių vėžiu), pacientus, kurių žemas pradinis natrio kiekis serume bei pacientai, kurie kartu vartoja diuretikus ir (arba) natrio chlorido tirpalą, buvo nustatytas aukštesnis greitos hiponatremijos korekcijos dažnis klinikiniuose tyrimuose.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu sveiki savanoriai gerai toleravo vienkartinės dozės iki 480 mg ir keletą kartų per parą skiriamas dozės iki 300 mg per parą, gydant 5 dienas. Specifinio priešnuodžio apsinuodijus tolvaptanu nėra. Galima numatyti, kad ūminio perdozavimo požymiai ir simptomai galėtų būti tokie pat, kaip per didelio farmakologinio poveikio požymiai: padidėjusi natrio koncentracija serume, poliurija, troškulys ir dehidratacija / hipovolemija (profuzinis ir ilgalaikis vandens išsiskyrimas).

Rekomenduojama įvertinti pacientų, kuriems įtariamas tolvaptano perdozavimas, gyvybinius požymius, elektrolitų koncentracijas, EKG ir skysčių būklę. Būtina tęsti atitinkamą vandens ir (arba) elektrolitų korekciją, kol sumažės vandens išsiskyrimas. Dializė tolvaptanui šalinti gali būti neveiksminga, nes jis labai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (> 98 %).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – diuretikai, vazopresino antagonistai, ATC kodas – C03XA01

Veikimo mechanizmas

Tolvaptanas yra selektyvus vazopresino antagonistas, kuris specifiskai blokuoja arginino vazopresino (AVP) jungimąsi prie nefrono distalinių kanalėlių V2 receptorių. Tolvaptano afinitetas žmogaus V2 receptoriams yra 1,8 karto didesnis nei natūralaus AVP.

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems skiriant tolvaptano dozes nuo 7,5 mg iki 120 mg per burną, per 2 valandas reikšmingai padidėjo šlapimo išsiskyrimo greitis. Po vienkartinės nuo 7,5 mg iki 60 mg geriamos dozės, paros šlapimo tūris padidėjo priklausomai nuo dozės, kai paros tūriai buvo 3 – 9 litrai. Visoms dozėms, šlapimo išsiskyrimo greitis sugrįžo į pradinį lygį po 24 valandų. Vartojant vienkartinės nuo 60 mg iki 480 mg dozes, per nuo 0 iki 12 valandų išsiskyrė vidutiniškai apie 7 litrus šlapimo, nepriklausomai nuo dozės. Skiriant reikšmingai didesnes tolvaptano dozes, gaunamas ilgiau išliekantis atsakas, nesikeičiant išsiskyrimo apimčiai, nes veikioji tolvaptano koncentracija išlieka ilgesnį laiką.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Hiponatremija

2 pagrindinių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu iš viso 424 pacientams, kuriems dėl įvairių priežasčių (širdies nepakankamumo [ŠN], kepenų cirozės, ADHSS ir kt.) pasireiškė euvoleminė arba hipervoleminė hiponatremija (natrio koncentracija serume < 135 mEq/l), tolvaptanas (n = 216) arba placebo (n = 208) buvo skiriamas 30 dienų, pradinė dozė buvo 15 mg per parą. Dozę buvo galima didinti iki 30 mg per parą ir 60 mg per parą, priklausomai nuo atsako, naudojant 3 dienų titravimo schemą. Tyrimo pradžioje natrio koncentracija buvo 129 mEq/l (diapazonas – nuo 114 mEq/l iki 136 mEq/l).

Pirminis vertinimo kriterijus šiuose tyrimuose buvo vidutinis paros AUC rodiklis, keičiantis serumo natrio koncentracijai nuo pradinės iki 4-os dienos ir nuo pradinės iki 30-os dienos. Tolvaptanas buvo pranašesnis už placebo (p < 0,0001) abiejų laikotarpių metu abiejuose tyrimuose. Šis poveikis nustatytas visiems pacientams, sunkių atvejų (natrio koncentracija serume: < 130 mEq/l) ir lengvų atvejų (natrio koncentracija serume: nuo 130 mEq/l iki < 135 mEq/l) pogrupiuose ir visų ligos etiologinių veiksnių pogrupiuose (pvz., širdies nepakankamumo, cirozės, ADHSS ir kt.). Nutraukus gydymą po 7 dienų, natrio rodikliai sumažėjo iki koncentracijos, lygios koncentracijai pacientų, kuriems buvo skiriamas placebo.

Po 3 gydymo dienų atlikus dviejų tyrimų bendrąją analizę, nustatyta, kad natrio koncentracija serume tolvaptano grupėje normalizavosi 5 kartus dažniau nei placebo grupėje (49 % ir 11 %). Šis poveikis išliko iki 30-os dienos, kai normali koncentracija dažniau išliko tolvaptano pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe (60 % ir 27 %). Šis atsakas nustatytas pacientams, nepriklausomai nuo lydinčios ligos. Savarankiškai atliekamo sveikatos būklės vertinimo rezultatai, gauti įvertinus psichikos sutrikimų rodiklius pagal SF-12 sveikatos klausimyną, buvo statistiškai reikšmingi ir nustatytas kliniškai reikšmingas pagerėjimas, gydymui skiriant tolvaptaną, lyginant su placebo.

Ilgalaikio tolvaptano vartojimo saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo vertinami, iki 106 savaičių laikotarpiu atliekant pacientų (bet kokios etiologijos), kurie anksčiau dalyvavo viename iš pagrindinių hiponatremijos tyrimų, klinikinį tyrimą. Atviraime, tęstiniame tyrime gydymas tolvaptanu buvo pradėtas su 111 pacientų, neatsižvelgiant į jų ankstesnes atsitiktines imtis. Natrio koncentracijos serume pagerėjimas buvo stebimas nuo pat pirmos dienos pradėjus dozės skyrimą ir išliko gydymo metu atliekant vertinimus iki 106 savaitės. Nutraukus gydymą, natrio koncentracija serume sumažėjo iki apytiksliai pradinių reikšmių, nepaisant grįžimo prie standartinės gydymo priežiūros.

Pilotiniame, atsitiktinių imčių (1:1:1) dvigubai koduotame tyrime su 30 pacientų, kuriems buvo antrinė dėl SIADH hiponatremija, buvo vertinta tolvaptano farmakodinamika po vienkartinės 3,75 mg, 7,5 mg ir 15 mg dozės. Rezultatai buvo labai kintami su dideliu persidengimu tarp dozės grupių; pokyčiai reikšmingai nekoreliavo su tolvaptano ekspozicija. Vidutiniai maksimalūs serumo natrio pokyčiai buvo didžiausi po 15 mg dozės (7,9 mmol/l), tačiau vidutiniai maksimalūs pokyčiai buvo didžiausi vartojant 7,5 mg dozę (6,0 mmol/l). Individualūs didžiausi serumo natrio padidėjimai neigiamai koreliavo su skysčių balansu; vidutinis skysčių balanso pokytis parodė nuo dozės priklausomą sumažėjimą. Vidutinis suminio šlapimo tūrio ir šlapimo išsiskyrimo pokytis nuo pradinio lygio buvo 2 kartus didesnis vartojant 15 mg dozę, palyginus su 7,5 mg ir 3,75 mg dozės, kurių atsakas buvo panašus.

Širdies nepakankamumas

EVEREST (Vazopresino antagonizmo veiksmingumas širdies nepakankamumo tyrime su tolvaptanu) buvo ilgalaikių rezultatų, dvigubai aklas, kontroliuojamasis klinikinis tyrimas su pacientais, kurie buvo gydomi liginėje dėl ŠN pablogėjimo ir esant per didelio skysčių susikaupimo simptomams. Ilgalaikių rezultatų tyrimo metu viso 2 072 pacientams buvo skiriama 30 mg tolvaptano, laikantis priežiūros standartų (PS), ir 2 061 pacientui buvo skiriamas placebo, laikantis PS. Pirminis tyrimo objektas buvo gydymo tolvaptanu + PS bei gydymo placebo + PS poveikio palyginimas mirties dėl bet kokių priežasčių atvejų metu ir pirmo mirties atvejo dėl širdies ir kraujagyslių susirgimo (ŠK) metu ar patekus į liginę dėl ŠN. Gydymas tolvaptanu nepasirūpino palankiu ar nepalankiu statistiškai reikšmingu poveikiu, vertinant bendrą išgyvenamumą arba nustatant mirštamumą dėl ŠK ar gydymo liginėje dėl ŠN kombinuotą vertinimo kriterijų ir kliniškai neįrodė svarbios naudos.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Samsca tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis hiponatremijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus tolvaptano, jis greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus maždaug 2 valandoms po dozės vartojimo. Tolvaptano absoliutus biologinis prieinamumas yra apie 56 %. 60 mg dozę vartojant kartu su labai riebiu maistu, didžiausia koncentracija plazmoje padidėja 1,4 karto, o AUC ir šlapimo išsiskyrimas nesikeičia. Po vienkartinės ≥ 300 mg dozės didžiausios koncentracijos plazmoje stabilizuojasi, galbūt dėl absorbcijos prisotinimo.

Pasiskirstymas

Tolvaptanas jungiasi (98 %) prie plazmos baltymų, šis procesas yra grįžtamasis.

Biotransformacija

Tolvaptanas smarkiai metabolizuojamas kepenyse. Su šlapimu nepakitusioje formoje išsiskiria mažiau kaip 1 % veikliosios medžiagos.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad tolvaptanas arba jo oksibutyris metabolitas gali slopinti OATP1B1, OAT3, BCRP ir OCT1 nešiklius. Rozuvastatino (OATP1B1 substrato) arba furozemido (OAT3 substrato) vartojimas sveikiems asmenims, kurių oksibutiro rūgšties metabolito (OATP1B1 ir OAT3

inhibitorius) koncentracija plazmoje yra padidėjusi, reikšmingai nepakeitė rozuvastatino ar furozemido farmakokinetikos. Žr. 4.5 skyrių.

Eliminacija

Galutinės pusinės eliminacijos periodas yra apie 8 valandos, stabili tolvaptano koncentracija gaunama po pirmosios dozės.

Ekspertimentų, atliekamų su tolvaptanu, žymėtu radioaktyviosiomis medžiagomis, nustatyta, kad 40 % radioaktyvumo nustatyta šlapime ir 59 % – išmatose, kur nepakitusio tolvaptano radioaktyvumas buvo 32 %. Tolvaptanas yra tik nedidelė plazmos sudėtinė dalis (3 %).

Tiesinis pobūdis

Nuo 7,5 mg iki 60 mg tolvaptano dozių farmakokinetika yra tiesinė.

Farmakokinetika specialiose pacientų grupėse

Amžius

Amžius tolvaptano klirensui reikšmingos įtakos neturi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Poveikis tolvaptano farmakokinetikai lengvo ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų atvejais (Child-Pugh A ir B klasės) buvo tiriamas 87 pacientams, kurie sirgo įvairios kilmės kepenų ligomis. Skiriant nuo 5 mg iki 60 mg dozes, kliniškai reikšmingų klirenso pokyčių nenustatyta. Turima labai nedaug informacijos apie pacientus, kuriems pasireiškė sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (Child-Plugh C klasė).

Populiacijos farmakoninetinėje analizėje tiriant pacientus, sergančius kepenų edema, tolvaptano AUC pacientams, kuriems pasireiškė sunkus (Child-Plugh C klasė) ir lengvas arba vidutinio sunkumo (Child-Plugh A ir B klasės) inkstų nepakankamumas, buvo 3,1 kartų ir 2,3 kartų didesnis nei sveikiems asmenims.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Analizuojant pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, pacientų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi nedaug (kreatinino klirensas [C_{cr}] – nuo 50 ml/min iki 80 ml/min) arba vidutiniškai (C_{cr} – nuo 20 ml/min iki 50 ml/min), grupių farmakokinetiką, tolvaptano koncentracijos reikšmingai nesiskyrė nuo tų pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali (C_{cr} nuo 80 ml/min iki 150 ml/min). Tolvaptano veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių kreatinino klirensas siekė < 10 ml/min, nebuvo vertinamas ir todėl nėra žinomas.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo arba galimo kancerogeniškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Nustatytas teratogeninis poveikis triušiams, skiriant po 1 000 mg/kg per parą (ekspozicija 3,9 kartų didesnė žmonėms, vartojant 60 mg dozę, remiantis AUC rodikliais). Teratogeninio poveikio triušiams nenustatyta, skiriant 300 mg/kg per parą (ekspozicija iki 1,9 kartų didesnė žmonėms, vartojant 60 mg dozę, remiantis AUC rodikliu). Atlikus žiurkių tyrimus iki vaikavimosi ir po jo, buvo stebimas kaulėjimo sulėtėjimas ir mažesnis jauniklių svoris, skiriant didelę 1 000 mg/kg dozę per parą. Du vaisingumo tyrimai su žiurkėmis parodė poveikį tėvų kartai (sumažėjęs pašaro suvartojimas ir kūno svorio padidėjimas, seilėjimasis), tačiau tolvaptanas neturi įtakos patinų reprodukinei funkcijai, todėl neturi poveikio vaisiui. Abiejų tyrimų metu pastebėtas sutrikęs patelių rujanų ciklas. Nepastebėto neigiamo poveikio riba (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL), vertinant poveikio patelių reprodukcijai lygį (100 mg/kg/d.), buvo apie 6,7 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms vartojant 60 mg dozę, remiantis AUC rodikliu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kukurūzų krakmolos
Hidroksipropilceliuliozė
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Mikrokristalinė celiuliozė
Indigokarmino aliuminio kraplakas (E 132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Samsca 7,5 mg tabletės
5 metai

Samsca 15 mg tabletės ir Samsca 30 mg tabletės
4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Samsca 7,5 mg tabletės
10 tablečių PP/Al lizdinėse plokštelėse
30 tablečių PP/Al lizdinėse plokštelėse
10 × 1 tabletė PVC/Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse
30 × 1 tabletė PVC/Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

Samsca 15 mg tabletės ir Samsca 30 mg tabletės
10 × 1 tabletė PVC/Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse
30 × 1 tabletė PVC/Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Samsca 7,5 mg tabletės

EU/1/09/539/005 (10 tablečių)

EU/1/09/539/006 (30 tablečių)

EU/1/09/539/007 (10 × 1 tabletė)

EU/1/09/539/008 (30 × 1 tabletė)

Samsca 15 mg tabletės

EU/1/09/539/001 (10 × 1 tabletė)

EU/1/09/539/002 (30 × 1 tabletė)

Samsca 30 mg tabletės

EU/1/09/539/003 (10 × 1 tabletė)

EU/1/09/539/004 (30 × 1 tabletė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2009 m. rugpjūčio 3 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2014 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM mm

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Samsca 7,5 mg tabletės
tolvaptanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 7,5 mg tolvaptano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsamesnė informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

10 tablečių
30 tablečių
10 × 1 tabletė
30 × 1 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/539/005 (10 tablečių)
EU/1/09/539/006 (30 tablečių)
EU/1/09/539/007 (10 × 1 tabletė)
EU/1/09/539/008 (30 × 1 tabletė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Samsca 7,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IR PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Samsca 7,5 mg tabletės
tolvaptanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Samsca 15 mg tabletės
tolvaptanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg tolvaptano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsamesnė informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

10 × 1 tabletė
30 × 1 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/539/001 (10 × 1 tabletė)
EU/1/09/539/002 (30 × 1 tabletė)

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Samsca 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Samsca 15 mg tabletės
tolvaptanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Samsca 30 mg tabletės
tolvaptanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsamesnė informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

10 × 1 tabletė
30 × 1 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/539/003 (10 × 1 tabletė)
EU/1/09/539/004 (30 × 1 tabletė)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Samsca 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Samsca 30 mg tabletės
tolvaptanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Samsca 7,5 mg tabletės

Samsca 15 mg tabletės

Samsca 30 mg tabletės

tolvaptanas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Samsca ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Samsca
3. Kaip vartoti Samsca
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Samsca
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Samsca ir kam jis vartojamas

Samsca, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos tolvaptano, priklauso vaistų grupei, vadinamai vazopresino antagonistais. Vazopresinas yra hormonas, kuris neleidžia organizmui netekti vandens, mažindamas išskiriamo šlapimo kiekį. Antagonistai reiškia, kad jie neleidžia vazopresinui sulaukyti vandenį. Todėl vandens kiekis organizme sumažėja sustiprėjus šlapimo išsiskyrimui ir tokiu būdu padidėja natrio lygis arba koncentracija kraujyje.

Samsca naudojamas suaugusių žmonių mažai natrio koncentracijai serume gydyti. Jums skirtas šis vaistas nes Jūsų kraujyje yra per mažas natrio kiekis dėl ligos, vadinamos „antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromu“ (ADHSS), kai inkstuose susilaiko per daug vandens. Ši liga sukelia netinkamą hormono vazopresino gamybą, dėl ko labai sumažėja natrio koncentracija kraujyje (hiponatremija). Dėl to gali būti sunku susikaupti ir prisiminti arba išlaikyti pusiausvyrą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Samsca

Samsca vartoti negalima

- jeigu yra alergija tolvaptanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba jeigu yra alergija benzazepinui ar benzazepino dariniams (pvz., benazepiliui, konivaptanui, fenoldopamo mezilatui arba mirtazapinui);
- jeigu Jūsų inkstai neveikia (nesigamina šlapimas);
- jeigu pasireiškia būklė, dėl kurios padidėjo druskos koncentracija kraujyje („hipernatremija“);
- jeigu pasireiškia būklė, dėl kurios labai sumažėjo kraujo tūris;
- jeigu nesuprantate, kada Jus troškina;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Samsca:

- jeigu negalite gerti pakankamai vandens arba jeigu jums ribojamas skysčių vartojimas;
- jeigu yra pasunkėjęs šlapinimasis ar padidėjusi prostata;
- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu kada nors anksčiau esate patyrę alerginę reakciją į benzazepiną, tolvaaptaną arba kitus benzazepino darinius (pvz., benazeprilį, konivaptaną, fenoldopamo mezilatą arba mirtazapiną), arba bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate inkstų liga, vadinama autosomine dominuojančia policistine inkstų liga (ADPIL);
- jeigu sergate diabetu.

Pakankamo vandens kiekio gėrimas

Vartojant Samsca netenkama skysčių, nes sustiprėja šlapimo susidarymas. Dėl šio skysčių netekimo gali pasireikšti šalutinis poveikis, pvz., burnos sausumas ir troškulys arba dar sunkesnis šalutinis poveikis, pavyzdžiui, inkstų problemos (žr. 4 skyrių). Todėl svarbu, kad galėtumėte gauti vandens ir gertumėte pakankamai skysčių, kai jausite troškulį.

Vaikams ir paaugliams

Samsca negalima skirti vaikams ir paaugliams (iki 18 metų amžiaus).

Kiti vaistai ir Samsca

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma visiems vaistams, įsigytiems be recepto.

Šie vaistai gali padidinti šio vaisto poveikį:

- ketokonazolas (vartojamas nuo grybelinių infekcijų),
- makrolidų grupės antibiotikai,
- diltiazemas (aukšto kraujospūdžio krūtinės skausmo gydymas),
- kiti preparatai, kurie padidina druskos kiekį jūsų kraujyje ar kuriuose yra didelis druskos kiekis.

Šie vaistai gali sumažinti vaisto poveikį:

- barbituratai (vartojami epilepsijai / traukuliams ir kai kuriems miego sutrikimams gydyti),
- rifampicinas (nuo tuberkuliozės).

Šis vaistas gali sustiprinti šių vaistų poveikį:

- digoksino (vartojamas širdies ritmo sutrikimams ir širdies nepakankamumui gydyti),
- dabigatrano eteksilato (skirto kraujui skystinti),
- metformino (skirto cukriniam diabetui gydyti),
- sulfasalazino (skirto uždegiminei žarnyno ligai arba reumatoidiniam artritui gydyti).

Šis vaistas gali sumažinti šių vaistų poveikį:

- desmopresinas (vartojamas kraujo krešėjimo faktorių kiekiui padidinti).

Vis dėlto gali būti leidžiama vartoti šiuos vaistus ir Samsca kartu. Gydytojas nuspręs, kas Jums tinka.

Samsca vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami Samsca, negerkite greipfrutų sulčių.

Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Šio vaisto nėštumo metu ar žindymo metu **vartoti negalima**.

Būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo šiuo vaistu metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Samsca neturėtų kelti nepageidaujamo poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau dėl Samsca vartojimo kartais galite pajusti svaigimą ar silpnumą arba galite trumpam nualpti.

Samsca sudėtyje yra laktozės.

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Samsca

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Gydymas Samsca bus pradėtas ligoninėje.
- Gydant natrio koncentracijos sumažėjimą (hiponatremiją), jūsų gydytojas pradės 15 mg doze ir po to gali ją padidinti iki daugiausiai 60 mg, kad gautų norimą serumo natrio koncentraciją. Norėdamas stebėti Samsca poveikį, jūsų gydytojas nuolat atliks kraujo tyrimus. Kad pasiektų reikiamą natrio kiekį serume, kai kuriais atvejais gydytojas gali duoti mažesnę 7,5 mg dozę.
- Tabletę nurykite nekramtę, užgerdami stikline vandens.
- Tabletes vartokite kartą per parą, geriau ryte, su maistu ar be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę Samsca dozę?

Jei išgėrėte daugiau tablečių, nei Jums skirta dozė, **gerkite daug vandens ir skubiai kreipkitės į gydytoją arba į vietinę ligoninę.** Nepamirškite pasiimti vaistų pakuotę, kad būtų aišku, ką išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Samsca

Jei pamiršote išgerti vaisto, turite išgerti dozę tuoj pat, kai prisiminsite, tą pačią dieną. Jei vieną dieną neišgėrėte tabletes, kitą dieną gerkite įprastą dozę. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Samsca

Nustojus vartoti Samsca, vėl gali sumažėti natrio koncentracija. Todėl Samsca vartojimą reikia nutraukti tik tada, kai pastebėsite šalutinį poveikį, reikalaujantį skubios medikų pagalbos (žr. 4 skyrių) arba tada, kai tai padaryti Jums patars gydytojas..

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei pastebėjote toliau nurodytą šalutinį poveikį, Jums gali prireikti skubios medikų pagalbos. Nustokite vartoti Samsca ir skubiai susisieki su gydytoju arba vykite į arčiausiai esančią ligoninę, jei:

- sunku šlapintis;
- ištino veidas, lūpos ir liežuvis, pasireiškia niežulys, išplitęs bėrimas arba yra stiprus švokštimas arba dusulys (alerginės reakcijos simptomai).

Kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda tokių simptomų kaip nuovargis, apetito praradimas, diskomfortas dešinėje viršutinėje pilvo dalyje, tamsus šlapimas arba gelta (odos ar akių pageltimas).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- pykinimas;
- troškulys;
- greitas natrio kiekio padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- gausus vandens gėrimas;
- vandens netekimas;
- natrio, kalio, kreatinino, šlapimo rūgšties ir cukraus kraujyje kiekio padidėjimas;
- cukraus kiekio kraujyje sumažėjimas;
- sumažėjęs apetitas;
- alpimas;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- kraujospūdžio sumažėjimas atsistoiant;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- burnos sausumas;
- kraujosruvų dėmelės odoje;
- niežulys;
- padidėjęs poreikis šlapintis ar padažnėjęs šlapinimasis;
- nuovargis, bendras silpnumas;
- karščiavimas;
- bendras negalavimas;
- kraujas šlapime;
- padidėjusi kepenų fermentų koncentracija kraujyje;
- padidėjusi kreatinino koncentracijos kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių)

- sutrikęs skonio jautumas;
- inkstų problemos.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- alerginės reakcijos (žr. aukščiau);
- kepenų problemos;
- ūminis kepenų nepakankamumas (ŪKN)
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Samsca

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir ant lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Samsca sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tolvaptanas.
Kiekvienoje Samsca 7,5 mg tabletėje yra 7,5 mg tolvaptano.
Kiekvienoje Samsca 15 mg tabletėje yra 15 mg tolvaptano.
Kiekvienoje Samsca 30 mg tabletėje yra 30 mg tolvaptano.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas, indigokarmino aliuminio kraplakas (E 132).

Samsca išvaizda ir kiekis pakuotėje

Samsca 7,5 mg: mėlynos, stačiakampės, nedaug išgaubtos 7,7 × 4,35 × 2,5 mm dydžio tabletės, vienoje pusėje pažymėta „OTSUKA“ ir „7.5“.

Samsca 15 mg: mėlynos, trikampės, nedaug išgaubtos 6,58 × 6,2 × 2,7 mm dydžio tabletės, vienoje pusėje pažymėta „OTSUKA“ ir „15“.

Samsca 30 mg: mėlynos, apvalios, nedaug išgaubtos Ø8 × 3,0 mm dydžio tabletės, vienoje pusėje pažymėta „OTSUKA“ ir „30“.

Samsca 7,5 mg tabletės tiekiamos kaip

10 tablečių PP/Al lizdinėse plokštelėse

30 tablečių PP/Al lizdinėse plokštelėse

10 × 1 tabletė PVC/Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

30 × 1 tabletė PVC/Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

Samsca 15 mg tabletės ir Samsca 30 mg tabletės tiekiamos kaip

10 × 1 tabletė PVC/Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

30 × 1 tabletė PVC/Al perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Nyderlandai

Gamintojas

Millmount Healthcare Limited

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

Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

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

Česká republika

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.