

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 15 mg tablety
Jinarc 30 mg tablety
Jinarc 45 mg tablety
Jinarc 60 mg tablety
Jinarc 90 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jinarc 15 mg tablety

Každá tableta obsahuje 15 mg tolvaptánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 15 mg tableta obsahuje približne 35 mg laktózy (ako monohydrát).

Jinarc 30 mg tablety

Každá tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 30 mg tableta obsahuje približne 70 mg laktózy (ako monohydrát).

Jinarc 45 mg tablety

Každá tableta obsahuje 45 mg tolvaptánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 45 mg tableta obsahuje približne 12 mg laktózy (ako monohydrát).

Jinarc 60 mg tablety

Každá tableta obsahuje 60 mg tolvaptánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 60 mg tableta obsahuje približne 16 mg laktózy (ako monohydrát).

Jinarc 90 mg tablety

Každá tableta obsahuje 90 mg tolvaptánu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 90 mg tableta obsahuje približne 24 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Jinarc 15 mg tablety

Modrá, trojuholníková (hlavná os: 6,58 mm, vedľajšia os: 6,20 mm), plytko vypuklá, s vyrytým textom „OTSUKA“ a „15“ na jednej strane.

Jinarc 30 mg tablety

Modrá, okrúhla (priemer: 8 mm), plytko vypuklá, s vyrytým textom „OTSUKA“ a „30“ na jednej strane.

Jinarc 45 mg tablety

Modrá, štvorcová (strana 6,8 mm, hlavná os 8,2 mm), plytko vypuklá, s vyrytým textom „OTSUKA“ a „45“ na jednej strane.

Jinarc 60 mg tablety

Modrá, upravená štvoruholníková (hlavná os 9,9 mm, vedľajšia os 5,6 mm), plytko vypuklá, s vyrytým textom „OTSUKA“ a „60“ na jednej strane.

Jinarc 90 mg tablety

Modrá, päťuholníková (hlavná os 9,7 mm, vedľajšia os 9,5 mm), plytko vypuklá, s vyrytým textom „OTSUKA“ a „90“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Jinarc je indikovaný na spomalenie postupu rozvoja cýst a obličkovej nedostatočnosti pri autozomálnom dominantnom polycystickom ochorení obličiek (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) u dospelých pacientov s chronickým ochorením obličiek (*chronic kidney disease*, CKD) v štádiu 1 až 4 na začiatku liečby, ak existujú dôkazy o rýchlom postupe ochorenia (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba tolvaptánom sa musí začať a monitorovať pod dohľadom lekárov s odbornými poznatkami o liečbe ADPKD, ktorí plne rozumejú rizikám liečby tolvaptánom vrátane pečenej toxicity a požiadaviek na monitorovanie (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

Jinarc sa má podávať dvakrát denne v režime delenej dávky 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg alebo 90 mg + 30 mg. Ranná dávka sa má užiť aspoň 30 minút pred ranným jedlom. Druhú dennú dávku možno užiť s jedlom alebo bez jedla. Celková denná dávka v týchto režimoch delenej dávky je 60 mg, 90 mg alebo 120 mg.

Titrácia dávky

Počiatková dávka je 60 mg tolvaptánu denne v režime delenej dávky 45 mg + 15 mg (45 mg sa užije po prebudení pred ranným jedlom a 15 mg o 8 hodín neskôr). V prípade tolerancie sa počiatková dávka má titrovať smerom nahor na režim delenej dávky 90 mg tolvaptánu (60 mg + 30 mg) denne a potom na cieľový režim delenej dávky 120 mg tolvaptánu (90 mg + 30 mg) denne s aspoň týždňovými intervalmi medzi titráciami. Titrácia dávky sa musí vykonávať opatrne, aby sa predišlo zlej tolerancii vysokých dávok v prípade príliš rýchlej titrácie nahor. V závislosti od tolerancie sa dávky pacientov môžu titrovať aj nadol na nižšie dávky. Pacienti sa musia udržiavať na najvyššej tolerovanej dávke tolvaptánu.

Cieľom titrácie dávky je čo najúplnejšie a najtrvalejšie zablokovanie pôsobenie vazopresínu na obličkový receptor V2 pri zachovaní prijateľnej rovnováhy tekutín (pozri časť 4.4).

Odporúča sa merať osmolalitu moču, pomocou ktorej sa monitoruje primeranosť inhibície vazopresínu. Má sa zvážiť pravidelné meranie osmolality plazmy alebo hladiny sodíka v sére (na výpočet osmolarity plazmy) a/alebo telesnej hmotnosti s cieľom monitorovať riziko dehydratácie v dôsledku účinkov tolvaptánu na zvýšenie vylučovania vody v prípade, že pacient neprijíma dostatočné množstvo vody.

Bezpečnosť a účinnosť Jinarcu v štádiu 5 CKD neboli skúmané, preto sa má liečba tolvaptánom ukončiť, ak obličková nedostatočnosť pokročí do štádia 5 CKD (pozri časť 4.4).

V prípade obmedzenia schopnosti piť alebo dostupnosti vody sa liečba musí prerušiť (pozri časť 4.4).

Tolvaptán sa nesmie užívať s grapefruitovou šťavou (pozri časť 4.5). Pacienti musia byť poučení, aby pili dostatočné množstvo vody alebo iných vodných tekutín (pozri časť 4.4).

Úprava dávkovania u pacientov užívajúcich silné inhibítory CYP3A

U pacientov užívajúcich silné inhibítory CYP3A (pozri časť 4.5) sa dávky tolvaptánu musia znížiť takto:

Denná delená dávka tolvaptánu	Znížená dávka (raz denne)
90 mg + 30 mg	30 mg (ďalšie zníženie na 15 mg, ak dávka 30 mg nie je dobre tolerovaná)
60 mg + 30 mg	30 mg (ďalšie zníženie na 15 mg, ak dávka 30 mg nie je dobre tolerovaná)
45 mg + 15 mg	15 mg

Úprava dávkovania u pacientov užívajúcich stredne silné inhibítory CYP3A

U pacientov užívajúcich stredne silné inhibítory CYP3A sa dávky tolvaptánu musia znížiť takto:

Denná delená dávka tolvaptánu	Znížená delená dávka
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Ďalšie zníženie treba zvážiť v prípade, že pacienti netolerujú znížené dávky tolvaptánu.

Špeciálne populácie

Staršia populácia

Vyšší vek nemá žiadny vplyv na koncentráciu tolvaptánu v plazme. K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti tolvaptánu u pacientov s ADPKD starších ako 55 rokov (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek

Tolvaptán je kontraindikovaný u anurických pacientov (pozri časť 4.3).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa úprava dávky nevyžaduje.

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania u účastníkov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie < 10 ml/min., ani u pacientov podstupujúcich dialýzu. Riziko poškodenia pečene u pacientov so závažne zníženou funkciou obličiek (t. j. odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) < 20) môže byť zvýšené. Títo pacienti sa majú pozorne monitorovať na pečennú toxicitu. Údaje o pacientoch v počiatočnom štádiu 4 CKD sú obmedzenejšie ako údaje o pacientoch v štádiu 1, 2 alebo 3 (pozri časť 5.1). K dispozícii sú obmedzené údaje o pacientoch v neskorom štádiu 4 CKD (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch v štádiu 5 CKD. Liečbu tolvaptánom je potrebné ukončiť, ak renálna insuficiencia pokročí do štádia 5 CKD (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa musia starostlivo zvážiť prínosy a riziká liečby Jinarcom. Liečba pacientov sa musí starostlivo riadiť a musia sa pravidelne monitorovať pečenné enzýmy (pozri časť 4.4). Jinarc je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú pred začatím liečby

zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov a/alebo prejavy alebo príznaky poškodenia pečene spĺňajúce požiadavky na trvalé ukončenie liečby tolvaptánom (pozri časti 4.3 a 4.4). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (triedy A a B podľa Child-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tolvaptánu u detí a dospievajúcich nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Použitie tolvaptánu v pediatrickej vekovej skupine sa neodporúča.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa musia prehltnúť bez žuvania a zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na benzazepín alebo deriváty benzazepínu (pozri časť 4.4).
- Zvýšená hladina pečeňových enzýmov a/alebo prejavy alebo príznaky poškodenia pečene pred začatím liečby, ktoré spĺňajú požiadavky na trvalé ukončenie liečby tolvaptánom (pozri časť 4.4).
- Anúria.
- Deplécia objemu.
- Hypernatrémia.
- Pacienti, ktorí nevnímajú smäd alebo naň nereagujú.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Idiosynkratická pečeňová toxicita

Tolvaptán bol spájaný s idiosynkratickým zvýšením hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) v krvi s občasnými prípadmi súčasného zvýšenia hladiny celkového bilirubínu (BT).

Po uvedení lieku na trh bolo pri používaní tolvaptánu u ADPKD hlásené akútne zlyhanie pečene vyžadujúce transplantáciu pečene.

V dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov s ADPKD bolo obdobie nástupu hepatocelulárneho poškodenia (na základe zvýšenia hladiny ALT $> 3 \times \text{ULN}$) do 3 až 14 mesiacov od začiatku liečby a toto zvýšenie bolo vratné s návratom hladiny ALT na úroveň $< 3 \times \text{ULN}$ v priebehu 1 až 4 mesiacov. Hoci tieto súčasné zvýšenia boli v prípade rýchleho ukončenia liečby tolvaptánom vratné, predstavujú potenciál závažného poškodenia pečene. Podobné zmeny v prípade iných liekov boli spojené s potenciálom spôsobiť nevratné a potenciálne život ohrozujúce poškodenie pečene (pozri časť 4.8).

Predpisujúci lekári musia v plnej miere dodržiavať nevyhnutné bezpečnostné opatrenia uvedené ďalej.

Na zmiernenie rizika závažného a/alebo nevratného poškodenia pečene sa pred začatím liečby Jinarcom vyžadujú krvné testy na pečeňové transaminázy a bilirubín, v ktorých sa má pokračovať v mesačných intervaloch počas 18 mesiacov a potom v pravidelných 3-mesačných intervaloch. Odporúča sa súbežné monitorovanie príznakov, ktoré môžu nasvedčovať poškodeniu pečene (ako sú

únava, anorexia, nauzea, nepohodlie v pravej hornej časti brucha, vracanie, horúčka, vyrážka, pruritus, tmavý moč alebo žltáčka).

Ak má pacient pred začatím liečby abnormálnu hladinu ALT, AST alebo BT, ktorá spĺňa kritériá na trvalé ukončenie (pozri ďalej), použitie tolvaptánu je kontraindikované (pozri časť 4.3). V prípade abnormálnej východiskovej úrovne nižšej ako hranica pre trvalé ukončenie možno liečbu začať iba vtedy, keď potenciálny prínos liečby prevažuje nad možnými rizikami, a testy funkcie pečene sa musia vykonávať vo zvýšenej frekvencii. Odporúča sa získať vyjadrenie hepatológa.

Počas prvých 18 mesiacov liečby možno Jinarc podávať iba pacientom, u ktorých lekár zistil, že funkcia pečene umožňuje nepretržitú liečbu.

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

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

Hodnoty, pri ktorých sa odporúča trvalé ukončenie liečby:

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

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

Prístup k vode

Tolvaptán môže spôsobiť nežiaduce reakcie súvisiace so stratou vody, ako je smäd, polyúria, noktúria a polakizúria (pozri časť 4.8). Pacienti preto musia mať prístup k vode (alebo iným vodným tekutinám) a musia byť schopní vypiť dostatočné množstvo týchto tekutín (pozri časť 4.2). Pacienti musia byť poučení, aby pili vodu alebo iné vodné tekutiny pri prvom náznaku smädu, aby predišli nadmernému smädu alebo dehydratácii.

Pacienti navyše musia vypiť 1 až 2 poháre tekutiny pred spaním bez ohľadu na vnímaný smäd a dopĺňať tekutiny cez noc pri každej epizóde noktúrie.

Dehydratácia

U pacientov užívajúcich tolvaptán sa musí monitorovať stav objemu, lebo liečba tolvaptánom môže viesť k závažnej dehydratácii, ktorá predstavuje rizikový faktor dysfunkcie obličiek. Odporúča sa presné monitorovanie telesnej hmotnosti. Postupujúci úbytok telesnej hmotnosti môže byť včasným prejavom progresívnej dehydratácie. Ak je dehydratácia zjavná, prijmite vhodné opatrenia, ktoré môžu zahŕňať prerušenie alebo zníženie dávky tolvaptánu a zvýšenie príjmu tekutín. Osobitná pozornosť sa musí venovať pacientom s ochoreniami, ktoré narušujú primeraný príjem tekutín, alebo pacientom, ktorým hrozí zvýšené riziko straty vody, napr. v prípade vracania alebo hnačky.

Upchatie močového výstupu

Musí sa zabezpečiť priechodnosť močového výstupu. Pacientom s čiastočným upchatím močového výstupu, napríklad pacientom s hypertrofiou prostaty alebo poruchou močenia, hrozí zvýšené riziko rozvoja akútnej retencie.

Rovnováha tekutín a elektrolytov

U všetkých pacientov sa musí monitorovať stav tekutín a elektrolytov. Podávanie tolvaptánu vyvoláva výdatné vylučovanie vody a môže spôsobiť dehydratáciu a zvýšenie hladiny sodíka v sére (pozri časť 4.8) a je kontraindikované u pacientov s hypernatrémiou (pozri časť 4.3). Pred začatím a po začatí užívania tolvaptánu je preto nutné vyhodnotiť hladinu kreatinínu v sére, hladinu elektrolytov a príznaky nerovnováhy elektrolytov (napr. závraty, mdloby, palpitácie, zmätenosť, slabosť, nestabilita chôdze, hyperreflexia, záchvaty, kóma) na účely monitorovania dehydratácie.

Počas dlhodobej liečby sa elektrolyty musia monitorovať aspoň každé tri mesiace.

Abnormality hladiny sodíka v sére

Pred začatím liečby tolvaptánom sa musia odstrániť prípadné existujúce abnormality hladiny sodíka (hyponatrémia alebo hypernatrémia).

Anafylaxia

V rámci skúseností po uvedení na trh sa po podaní tolvaptánu veľmi zriedkavo hlásila anafylaxia (vrátane anafylaktického šoku a generalizovanej vyrážky). Tento druh reakcie sa vyskytol po prvom podaní tolvaptánu. Pacientov je potrebné počas liečby dôkladne sledovať. U pacientov so známymi reakciami z precitlivenosti na benzazepín alebo deriváty benzazepínu (napr. benazepril, konivaptán, fenoldopam, mesylát alebo mirtazapín) môže existovať riziko reakcie z precitlivenosti na tolvaptán (pozri časť 4.3).

Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie tolvaptánu sa musí ihneď ukončiť a musí sa začať vhodná liečba. Keďže precitlivelosť je kontraindikovaná (pozri časť 4.3), po anafylaktickej reakcii alebo iných závažných alergických reakciách sa už liečba nikdy nesmie znova začať.

Diabetes mellitus

U diabetických pacientov so zvýšenou koncentráciou glukózy (napr. viac ako 300 mg/dl) sa môže vyskytnúť pseudohyponatrémia. Tento stav sa musí vylúčiť pred začiatkom liečby tolvaptánom i počas nej.

Tolvaptán môže spôsobiť hyperglykémiu (pozri časť 4.8). Diabetickí pacienti sa preto musia liečiť tolvaptánom so zvýšenou opatrnosťou. Platí to najmä pre pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom typu II.

Zvýšenie hladiny kyseliny močovej

Zníženie klírensu kyseliny močovej obličkami je známym účinkom tolvaptánu. V dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov s ADPKD bolo hlásené potenciálne klinicky významné zvýšenie hladiny kyseliny močovej (viac ako 10 mg/dl) s vyšším výskytom u pacientov liečených tolvaptánom (6,2 %) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (1,7 %). Dna bola ako nežiaduca reakcia hlásená častejšie u pacientov liečených tolvaptánom (28/961, 2,9 %) ako u pacientov dostávajúcich placebo (7/483, 1,4 %). V dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom skúšaní sa

navyššie pozorovalo zvýšené používanie alopurinolu a iných liekov slúžiacich na liečbu dny. Účinky na hladinu kyseliny močovej v sére možno pripísať vratným zmenám hemodynamiky obličiek, ktoré sa vyskytujú v reakcii na účinky tolvaptánu na osmolalitu moču a môžu byť klinicky významné. Epizódy zvýšenej hladiny kyseliny močovej a/alebo dny v dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom skúšaní však neboli závažné a nevedli k ukončeniu liečby. Koncentrácia kyseliny močovej sa má vyhodnotiť pred začatím liečby Jinarcom a podľa potreby počas liečby na základe príznakov.

Vplyv tolvaptánu na rýchlosť glomerulárnej filtrácie

V skúšaníach s pacientmi s ADPKD sa na začiatku liečby tolvaptánom pozorovalo vratné zníženie rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Chronické ochorenie obličiek

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti Jinarcu u pacientov v neskoršom štádiu 4 CKD (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch v štádiu 5 CKD. Liečbu tolvaptánom je potrebné ukončiť, ak renálna insuficiencia pokročí do štádia 5 CKD.

Laktóza

Jinarc obsahuje laktózu ako pomocnú látku. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na farmakokinetiku tolvaptánu

Inhibitory CYP3A

Súčasné užívanie liekov, ktoré sú stredne silné inhibitory CYP3A (napr. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacín, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erytromycín, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) alebo silné inhibitory CYP3A (napr. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycín) zvyšuje expozíciu tolvaptánu.

Spoločné podávanie tolvaptánu a ketokonazolu viedlo k zvýšeniu plochy pod krivkou koncentrácie tolvaptánu v čase (AUC) o 440 % a k zvýšeniu maximálnej pozorovanej koncentrácie tolvaptánu v plazme (C_{max}) o 248 %.

Súbežné podávanie tolvaptánu a flukonazolu, stredne silného inhibítora CYP3A, spôsobilo nárast AUC tolvaptánu o 200 % a nárast C_{max} tolvaptánu o 80 %.

Spoločné podávanie tolvaptánu a grapefruitovej šťavy, ktorá je stredne silný až silný inhibítor CYP3A, viedlo k zdvojnásobeniu vrcholovej koncentrácie tolvaptánu (C_{max}).

U pacientov užívajúcich stredne silné alebo silné inhibitory CYP3A sa odporúča znížiť dávku tolvaptánu (pozri časť 4.2). Liečba pacientov užívajúcich stredne silné alebo silné inhibitory CYP3A sa musí riadiť so zvýšenou opatrnosťou, najmä ak sa inhibitory užívajú častejšie ako raz denne.

Induktory CYP3A

Súčasné užívanie liekov, ktoré sú silné induktory CYP3A (napr. rifampicín), zníži expozíciu a účinnosť tolvaptánu. Spoločné podávanie tolvaptánu a rifampicínu znižuje hodnoty C_{max} a AUC tolvaptánu o približne 85 %. Preto je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu tolvaptánu so silnými induktormi CYP3A (ako sú rifampicín, rifabutín, rifapentín, fenytoín, karbamazepín a ľubovník bodkovaný).

Spoločné podávanie s liekmi, ktoré zvyšujú koncentráciu sodíka v sére

Nie sú žiadne skúsenosti z kontrolovaných klinických skúšaní so súčasným užívaním tolvaptánu a hypertonického roztoku chloridu sodného, perorálnych liekov s obsahom sodíka a liekov, ktoré zvyšujú koncentráciu sodíka v sére. Lieky s vysokým obsahom sodíka, napríklad šumivé analgetické prípravky a niektoré lieky obsahujúce sodík na liečbu dyspepsie, môžu takisto zvýšiť koncentráciu sodíka v sére. Súčasné užívanie tolvaptánu s liekmi, ktoré zvyšujú koncentráciu sodíka v sére, môže mať za následok vyššie riziko rozvoja hypernatrémie (pozri časť 4.4), a preto sa neodporúča.

Diuretiká

Tolvaptán sa podrobne neskúmal u pacientov s ADPKD pri podávaní v kombinácii s diuretikami. Aj keď sa nezdá, že súčasné užívanie tolvaptánu so slučkovými a tiazidovými diuretikami má synergický alebo aditívny účinok, každá zo skupín týchto látok má potenciál spôsobiť závažnú dehydratáciu, ktorá je rizikovým faktorom dysfunkcie obličiek. V prípade zjavnej dehydratácie alebo dysfunkcie obličiek sa musia prijať vhodné opatrenia, ktoré môžu zahŕňať prerušenie liečby alebo zníženie dávky tolvaptánu a/alebo diuretík a zvýšenie príjmu tekutín. Musia sa vyhodnotiť a odstrániť aj ďalšie možné príčiny dysfunkcie obličiek alebo dehydratácie.

Vplyv tolvaptánu na farmakokinetiku iných liekov

Substráty CYP3A

U zdravých ľudí nemal tolvaptán, ktorý je substrátom CYP3A, žiadny vplyv na koncentrácie niektorých ďalších substrátov CYP3A v plazme (napr. warfarínu alebo amiodarónu). Tolvaptán zvýšil hladinu lovastatínu v plazme 1,3-násobne až 1,5-násobne. Hoci toto zvýšenie nemá klinický význam, nasvedčuje tomu, že tolvaptán môže potenciálne zvýšiť expozíciu substrátom CYP3A4.

Substráty transportérov

Substráty P-glykoproteínu: V štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že tolvaptán je substrát a kompetitívny inhibítor P-glykoproteínu (P-gp). Koncentrácie digoxínu v rovnovážnom stave sa zvýšili (1,3-násobne pre maximálnu pozorovanú koncentráciu v plazme [C_{max}] a 1,2-násobne pre plochu pod krivkou koncentrácie v čase v priebehu intervalu dávkovania [AUC_t]), keď sa digoxín podával súbežne s opakovanými dávkami tolvaptánu 60 mg raz denne. U pacientov užívajúcich digoxín alebo iné úzko špecifické terapeutické substráty P-gp (napr. dabigatrán) sa preto liečba tolvaptánom musí riadiť so zvýšenou opatrnosťou a musia sa vyhodnotiť nadmerné účinky.

OATP1B1/OAT3/BCRP a OCT1: V štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že tolvaptán alebo jeho oxo-maslový metabolit môže mať potenciál inhibovať transportéry OATP1B1, OAT3, BCRP a OCT1. Súbežné podávanie tolvaptánu (90 mg) s rosuvastatínom (5 mg), substrátom BCRP, zvýšilo C_{max} rosuvastatínu o 54 % a AUC_t o 69 %. Ak sa súbežne s tolvaptánom podávajú substráty BCRP (napr. sulfasalazín), liečba pacientov sa musí riadiť so zvýšenou opatrnosťou a musia sa vyhodnotiť nadmerné účinky týchto liekov.

Podávanie rosuvastatínu (substrát OATP1B1) alebo furosemidu (substrát OAT3) zdravým osobám so zvýšenými plazmatickými koncentraciami metabolitu kyseliny oxo-maslovej (inhibítor OATP1B1 a OAT3) neviedlo k významnej zmene farmakokinetiky rosuvastatínu ani furosemidu. Statíny bežne používané v pivotnom skúšaní fázy 3 s tolvaptánom (napr.

rosuvastatín a pitavastatín) sú substráty OATP1B1 alebo OATP1B3, v tomto pivotnom skúšaní fázy 3 s tolvaptánom sa však nepozoroval žiadny rozdiel v profile nežiaducich udalostí u pacientov s ADPKD.

Ak sa súbežne s tolvaptánom podávajú substráty OCT1 (napr. metformín), liečba pacientov sa musí riadiť so zvýšenou opatrnosťou a musia sa vyhodnotiť nadmerné účinky týchto liekov.

Diuretiká alebo nediuretické lieky proti vysokému krvnému tlaku

V skúšaníach s pacientmi s ADPKD sa bežne nemeral krvný tlak v stoj. Nemožno preto vylúčiť riziko ortostatickej/posturálnej hypotenzie v dôsledku farmakodynamickej interakcie s tolvaptánom.

Spoločné podávanie s analógmi vazopresínu

Okrem toho, že tolvaptán spôsobuje vylučovanie vody obličkami, je schopný blokovať receptory vazopresínu V2 v cievach, ktoré sa podieľajú na uvoľňovaní koagulačných faktorov (napr. von Willebrandovho faktora) z endotelových buniek. Preto u pacientov, ktorým sa podávajú analógy vazopresínu, napr. dezmopresín, na prevenciu alebo kontrolu krvácania, môže byť účinok týchto analógov oslabený, ak sa podávajú spoločne s tolvaptánom. Neodporúča sa podávať Jinarc s analógmi vazopresínu.

Fajčenie a alkohol

Údaje zo skúšaní s pacientmi s ADPKD týkajúce sa fajčenia alebo požívania alkoholu v anamnéze sú príliš obmedzené na to, aby sa dali určiť možné interakcie fajčenia alebo alkoholu s účinnosťou a bezpečnosťou liečby ADPKD tolvaptánom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o použití tolvaptánu u gravidných žien nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Jinarc sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Jinarc je kontraindikovaný počas gravidity (pozri 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa tolvaptán vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie na potkanoch preukázali vylučovanie tolvaptánu do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Jinarc je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Jinarc má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že občas sa môžu vyskytnúť závraty, asténia alebo únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Farmakodynamicky predvídateľné a najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú smäd, polyúria, noktúria, a polakizúria, ktoré sa vyskytujú približne u 55 %, 38 %, 29 %, resp. 23 % pacientov v uvedenom poradí. Tolvaptán bol navyše spájaný s idiosynkratickým zvýšením hladiny alanínaminotransferázy (ALT, 4,4 %) a aspartátaminotransferázy (AST, 3,1 %) v krvi s občasnými prípadmi súčasného zvýšenia hladiny celkového bilirubínu (BT, 0,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Výskyt nežiaducich reakcií lieku (ADR, z angl. adverse drug reactions) spojených s liečbou tolvaptánom je uvedený v tabuľke nižšie. Tabuľka vychádza z nežiaducich reakcií hlásených počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení na trh.

Všetky nežiaduce reakcie lieku sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). Pri každej frekvencii výskytu sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Frekvenciu výskytu nežiaducich reakcií hlásených po uvedení na trh nie je možné určiť, pretože pochádzajú zo spontánnych hlásení. Frekvencia výskytu týchto nežiaducich reakcií je následne klasifikovaná ako „neznáma“.

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy imunitného systému				Anafylaktický šok, Generalizovaná vyrážka
Poruchy metabolizmu a výživy	Polydipsia	Dehydratácia, Hypernatrémia, Znížená chuť do jedla, Hyperurikémia, Hyperglykémia, Dna		
Psychické poruchy		Nespavosť		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, Závraty	Dysgeúzia, Synkopa		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, Sucho v ústach	Bolesť brucha, Abdominálna distenzia, Zápcha, Dyspepsia, Gastroezofageálna refluxná choroba		
Poruchy pečene a žľazových ciest		Abnormálna funkcia pečene		Akútne zlyhanie pečene ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Suchá koža, Vyrážka, Pruritus, Urtikária		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť kĺbov, Svalové kŕče, Bolesť svalov		
Poruchy obličiek a močových ciest	Noktúria, Polakizúria, Polyúria			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, Smäd	Asténia		

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, Pokles hmotnosti, Nárast hmotnosti	Zvýšená hladina bilirubínu	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

¹ pozorované po uvedení tolvaptánu na trh pri ADPKD. Bola potrebná transplantácia pečene.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Laboratórne výsledky

Zvýšenie ($> 3 \times$ horná hranica normálu [*upper limit of normal*, ULN]) hladiny ALT sa pozorovalo u 4,4 % (42/958) pacientov liečených tolvaptánom a u 1,0 % (5/484) pacientov dostávajúcich placebo, kým zvýšenie ($> 3 \times$ ULN) hladiny AST sa pozorovalo u 3,1 % (30/958) pacientov liečených tolvaptánom a u 0,8 % (4/484) pacientov dostávajúcich placebo pri dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov s ADPKD. U dvoch (2/957, 0,2 %) z týchto pacientov liečených tolvaptánom a u tretieho pacienta z rozšíreného otvoreného skúšania došlo k zvýšeniu hladiny pečeneých enzýmov ($> 3 \times$ ULN) za súčasného zvýšenia hladiny BT ($> 2 \times$ ULN).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Jednorazové perorálne dávky do 480 mg (4-násobok maximálnej odporúčanej dennej dávky) a opakované dávky do 300 mg raz denne počas 5 dní boli v skúšaniach so zdravými účastníkmi dobre tolerované. Neexistuje žiadne špecifické antidotum proti intoxikácii tolvaptánom. Možno očakávať, že prejavy a príznaky akútneho predávkovania budú zodpovedať nadmernému farmakologickému účinku: zvýšenie koncentrácie sodíka v sére, polyúria, smäd a dehydratácia/hypovolémia.

U potkanov a psov sa po jednorazovej perorálnej dávke 2 000 mg/kg (maximálna možná dávka) nepozorovala žiadna úmrtnosť. U myší bola jednorazová perorálna dávka 2 000 mg/kg smrteľná, pričom medzi príznaky toxicity u postihnutých myší patrilo zníženie pohybovej aktivity, potácanie, tras a hypotermia.

U pacientov s podozrením na predávkovanie tolvaptánom sa odporúča vyhodnotiť vitálne funkcie, koncentrácie elektrolytov, EKG a stav tekutín. Vhodná náhrada vody a/alebo elektrolytov musí pokračovať, až kým vylučovanie vody nepoľaví. Dialýza nemusí byť účinná na odstránenie tolvaptánu vzhľadom na jeho vysokú väzbovú afinitu k ľudskému plazmatickému proteínu (> 98 %).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diuretiká, antagonisti vazopresínu, ATC kód: C03XA01.

Mechanizmus účinku

Tolvaptán je antagonistu vazopresínu, ktorý špecificky blokuje väzbu arginínvazopresínu (AVP) na receptory V2 v distálnych častiach nefrónu. Afinita tolvaptánu k ľudskému receptoru V2 je 1,8-krát vyššia ako afinita natívneho AVP.

Farmakodynamické účinky

Farmakodynamické účinky tolvaptánu sa stanovili u zdravých ľudí a pacientov s ADPKD v štádiu CKD 1 až 4. Účinky na klírens voľnej vody a objem moču sú zjavné vo všetkých štádiách CKD, pričom v neskorších štádiách sa pozorovali slabšie celkové účinky, čo zodpovedá klesajúcemu počtu plne funkčných nefrónov. Pozorovalo sa aj akútne zníženie priemerného celkového objemu obličiek po 3 týždňoch liečby vo všetkých štádiách CKD v rozmedzí od -4,6 % v štádiu 1 do -1,9 % v štádiu 4.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hlavným prvkom klinického programu vývoja tabliet tolvaptánu na liečbu ADPKD je jedno hlavné nadnárodné randomizované placebo kontrolované skúšanie 3. fázy, v ktorom sa dlhodobá bezpečnosť a účinnosť režimov perorálnej delenej dávky tolvaptánu (titrovanej medzi 60 mg/deň a 120 mg/deň) porovnávala s placebo u 1 445 dospelých pacientov s ADPKD.

Celkovo sa na celom svete uskutočnilo 14 klinických skúšaní s tolvaptánom na podporu indikácie ADPKD vrátane 8 skúšaní v USA, 1 v Holandsku, 3 v Japonsku, 1 v Južnej Kórei a nadnárodného hlavného skúšania 3. fázy.

Hlavné skúšanie 3. fázy (TEMPO 3:4, 156-04-251) zahŕňalo pacientov zo 129 centier v Severnej a Južnej Amerike, Japonsku, Európe a ďalších krajinách. Hlavným cieľom tohto skúšania bolo vyhodnotiť dlhodobú účinnosť tolvaptánu u pacientov s ADPKD liečených tolvaptánom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo na základe miery zmeny celkového objemu obličiek (total kidney volume, TKV) (normalizovanej ako percento, %). V tomto skúšaní sa celkovo 1 445 dospelých pacientov (vo veku 18 rokov až 50 rokov) s preukázaným rýchlo postupujúcim skorým ADPKD (ktorí spĺňali upravené Ravineho kritériá, TKV $\geq$ 750 ml, odhadovaný klírens kreatinínu $\geq$ 60 ml/min.) randomizovalo v pomere 2:1 na liečbu tolvaptánom alebo placebo. Dĺžka liečby pacientov bola až 3 roky.

Skupiny s tolvaptánom (n = 961) a placebo (n = 484) si zodpovedali z hľadiska pohlavia a priemerného veku 39 rokov. Podľa kritérií pre zaradenie sa identifikovali pacienti, u ktorých sa na začiatku skúšania preukázalo skoré štádium ochorenia. Na začiatku skúšania mali pacienti priemernú odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 82 ml/min./1,73 m² (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI), pričom 79 % pacientov malo hypertenziu a priemerná hodnota TKV bola 1 692 ml (972 ml/m po úprave podľa výšky). Približne 35 % pacientov malo CKD v štádiu 1, 48 % CKD v štádiu 2 a 17 % CKD v štádiu 3 (eGFR_{CKD-EPI}). Kým tieto kritériá boli užitočné na obohatenie skúmanej populácie o pacientov s rýchlym postupom ochorenia, analýzy podskupín na základe kritérií stratifikácie (vek, TKV, GFR, albuminúria, hypertenzia) ukázali, že prítomnosť týchto rizikových faktorov v mladšom veku predpovedá rýchlejší postup ochorenia.

Výsledky primárneho sledovaného parametra, teda pomeru miery zmeny TKV u pacientov randomizovaných do skupiny s tolvaptánom (normalizovanej ako percento, %) voči rýchlosti zmeny u pacientov užívajúcich placebo, boli vysoko štatisticky významné. Miera nárastu TKV počas 3 rokov bola výrazne nižšia u pacientov liečených tolvaptánom ako u pacientov, ktorí dostávali placebo: 2,80 % za rok oproti 5,51 % za rok (pomer geometrického priemeru 0,974, 95 % IS 0,969 až 0,980, p < 0,0001).

Postupne sa testovali aj vopred stanovené sekundárne sledované parametre. Kľúčovým sekundárnym zloženým sledovaným parametrom (postup ADPKD) bol čas do výskytu rôznych udalostí poukazujúcich na klinický postup ochorenia:

- 1) Zhoršenia funkcie obličiek (definovaného ako pretrvávajúce [opakujúce sa aspoň 2 týždne] zníženie hladiny recipročného kreatinínu v sére o 25 % v priebehu liečby [od konca titrácie do poslednej návštevy počas užívania lieku]),
- 2) Medicínsky významnej bolesti obličiek (definovanej ako bolesť vyžadujúca práceneschopnosť, analgetiká poslednej záchrany, narkotiká a antinociceptíva, rádiologické alebo chirurgické zákroky),
- 3) Zhoršenia hypertenzie,
- 4) Zhoršenia albuminúrie.

Relatívna miera udalostí súvisiacich s ADPKD sa znížila o 13,5 % u pacientov liečených tolvaptánom (pomer nebezpečenstva 0,87, 95 % IS 0,78 až 0,97, $p = 0,0095$).

Výsledok kľúčového sekundárneho zloženého sledovaného parametra sa primárne pripisuje účinkom na zhoršenie funkcie obličiek a medicínsky významnú bolesť obličiek. Udalosti súvisiace s funkciou obličiek sa v prípade tolvaptánu vyskytovali s pravdepodobnosťou o 61,4 % menšou ako v prípade placebo (pomer nebezpečenstva 0,39, 95 % IS 0,26 až 0,57, nominálna $p < 0,0001$), kým udalosti súvisiace s bolesťou obličiek sa v prípade tolvaptánu vyskytovali s pravdepodobnosťou menšou o 35,8 % (pomer nebezpečenstva 0,64, 95 % IS 0,47 až 0,89, nominálna $p = 0,007$). Naopak, tolvaptán nemal žiadny vplyv na postup hypertenzie ani albuminúrie.

TEMPO 4:4 je otvorená rozšírená štúdia zahŕňajúca 871 účastníkov, ktorí dokončili štúdiu TEMPO 3:4 na 106 pracoviskách v 13 krajinách. Toto skúšanie hodnotilo účinky tolvaptánu na bezpečnosť, TKV a eGFR u účastníkov dostávajúcich aktívnu liečbu po dobu 5 rokov (včasná liečenie), v porovnaní s účastníkmi, ktorí boli liečení placebom po dobu 3 rokov a potom prešli na aktívnu liečbu po dobu 2 rokov (oneskorené liečenie).

Primárny výsledok pre TKV nepreukázal rozdiel (−1,7 %) pri 5-ročnej liečbe medzi účastníkmi so včasnou a oneskorenou liečbou pri vopred definovanom prahu štatistického významu ($p = 0,3580$). Rastová trajektória TKV u oboch skupín sa spomalila v relatívnom pomere k placebo počas prvých 3 rokov, čo naznačuje, že účastníci so včasnou aj oneskorenou liečbou tolvaptánom mali podobný stupeň prínosu.

Sekundárny výsledok testoval pretrvávajúce pozitívnych účinkov na funkciu obličiek a preukázal, že pretrvávajúce eGFR pozorované na konci TEMPO 3:4 pívotného skúšania (3,01 až 3,34 ml/min/1,73 m² pri kontrolnej návšteve 1 a 2) je možné zachovať počas otvorenej liečby. Tento rozdiel sa udržal pri vopred definovanej analýze *Mixed effect Model Repeat Measurement* (MMRM) (3,15 ml/min/1,73 m², 95 %CI 1,462 až 4,836, $p = 0,0003$) a aj pri analýzach citlivosti, pri ktorých boli údaje eGFR prenesené vpred (2,64 ml/min/1,73 m², 95 %CI 0,672 až 4,603, $p = 0,0086$). Tieto údaje naznačujú, že tolvaptán môže spomaľovať pokles funkcie obličiek a tieto prínosy pretrvávajú počas trvania liečby.

Dlhodobejšie údaje nie sú momentálne dostupné, aby preukázali, či dlhodobá liečba tolvaptánom pokračuje v spomaľovaní rýchlosti poklesu funkcie obličiek a ovplyvňuje klinické výsledky ADPKD, vrátane oneskoreného nástupu koncového štádia ochorenia obličiek.

Genotypizácia génov *PKD1* a *PKD2* bola vykonaná u väčšiny pacientov, ktorí vstúpili do otvorenej rozšírenej štúdie (TEMPO 4:4), výsledky však ešte nie sú známe.

Po ďalších 2 rokoch liečby tolvaptánom, čiže celkovej liečbe tolvaptánom v trvaní 5 rokov, neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály.

Multicentrické, medzinárodné, placebo kontrolované, dvojito zaslepené skúšanie fázy 3 s randomizovane ukončenou účasťou 156-13-210 porovnávalo účinnosť a bezpečnosť tolvaptánu (45 mg/deň až 120 mg/deň) s placebo u pacientov, ktorí znášali tolvaptán počas 5-týždňového obdobia titrácie a úvodného podávania tolvaptánu. Skúšanie malo dizajn randomizovaného ukončenia účasti pre obohatenie o pacientov, ktorí dokázali tolerovať tolvaptán počas 5-týždňového jednoducho zaslepeného obdobia pred randomizáciou, ktoré zahŕňalo 2-týždňové obdobie titrácie a 3-týždňové úvodné obdobie. Dizajn slúžil na minimalizáciu vplyvu predčasného ukončenia a nedostatku údajov o výsledkoch skúšania.

Celkovo 1 370 pacientov (vo veku 18 rokov až 65 rokov) s CKD s eGFR v rozsahu 25 až 65 ml/min/1,73 m², ak boli mladší ako 56 rokov alebo s eGFR v rozsahu 25 až 44 ml/min/1,73 m² a s poklesom eGFR > 2,0 ml/min/1,73 m²/rok, ak boli vo veku 56 rokov až 65 rokov, bolo randomizovaných na tolvaptán (n = 683) alebo placebo (n = 687) a boli liečení po dobu 12 mesiacov.

U randomizovaných účastníkov bola východisková priemerná eGFR 41 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) a celkový objem obličiek v minulosti, dostupný u 318 (23 %) účastníkov, bol v priemere 2 026 ml. Približne 5 % malo eGFR 60 ml/min/1,73 m² alebo vyššiu (CKD štádium 2), 75% malo eGFR nižšiu ako 60 a vyššiu ako 30 ml/min/1,73 m² (CKD štádium 3) a 20 % malo eGFR nižšiu ako 30, ale vyššiu ako 15 ml/min/1,73 m² (CKD štádium 4). CKD v štádiu 3 je možné ďalej rozdeliť na štádium 3a 30 %, (eGFR 45 ml/min/1,73 m² až menej ako 60 ml/min/1,73 m²) a štádium 3b 45 %, (eGFR v rozsahu 30 až 45 ml/min/1,73 m²).

Primárnym výsledkom štúdie bola zmena eGFR z východiskovej úrovne pred liečbou na hodnotenie po liečbe. U pacientov liečených tolvaptánom bolo zníženie eGFR menej výraznejšie ako u pacientov liečených placebo (p < 0,0001). Liečebný rozdiel v zmene eGFR pozorovanej v tomto skúšaní je 1,27 ml/min/1,73 m², čo zodpovedá 35 % poklesu priemerov najmenších štvorcov zmeny eGFR –2,34 ml/min/1,73 m² v skupine s tolvaptánom v porovnaní s –3,61 ml/min/1,73 m² v skupine s placebo pozorované v priebehu jedného roka. Hlavným sekundárnym výsledkom bolo porovnanie účinnosti liečby tolvaptánom v *porovnaní s* placebo znížením poklesu ročnej krivky eGFR vo všetkých meraných časových bodoch počas štúdie. Tieto údaje preukázali aj výrazný prínos liečby tolvaptánom v *porovnaní s* placebo (p < 0,0001).

Analýza podskupín primárnych a sekundárnych výsledkov podľa štádia CKD preukázala podobné konzistentné účinky liečby vo vzťahu k placebo u účastníkov, ktorí boli na začiatku v štádiu 2, 3a, 3b a v počiatočnom štádiu 4 (eGFR 25 až 29 ml/min/1,73 m²).

Vopred špecifikovaná analýza podskupiny naznačila, že tolvaptán má nižší účinok u pacientov starších ako 55 rokov, u malej podskupiny s evidentne pomalšou rýchlosťou poklesu eGFR.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tolvaptánom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s polycystickým ochorením obličiek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa tolvaptán rýchlo absorbuje, pričom vrcholové koncentrácie v plazme sa vyskytujú asi 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť tolvaptánu je približne 56 %. Po podaní tolvaptánu spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku sa zvýšila vrcholová koncentrácia tolvaptánu až 2-násobne, hodnota AUC však zostala nezmenená. Hoci klinický význam tohto zistenia nie je známy, ranná dávka sa má užívať nalačno, aby sa minimalizovalo zbytočné riziko zvýšenia maximálnej expozície (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Po jednorazových perorálnych dávkach ≥ 300 mg dosiahli vrcholové koncentrácie v plazme plató, pravdepodobne z dôvodu nasýtenia absorpcie. Tolvaptán sa vratne (98 %) viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Tolvaptán sa v značnej miere metabolizuje v pečeni, a to takmer výlučne prostredníctvom CYP3A. Tolvaptán je slabý substrát CYP3A4 a nezdá sa, že by mal nejaký inhibičný účinok. V štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že tolvaptán nemá inhibičný účinok na CYP3A. V plazme, moči a stolici sa zistilo štrnásť metabolitov, z ktorých všetky okrem jedného sa metabolizovali aj prostredníctvom CYP3A. Len metabolit kyselina oxomaslová je prítomný vo väčšom množstve ako 10 % celkovej rádioaktivity plazmy. Všetky ostatné sú prítomné v koncentráciách nižších ako tolvaptán. Metabolity tolvaptánu len málo prispievajú alebo nijak neprispievajú k farmakologickému účinku tolvaptánu. Všetky metabolity majú len slabý alebo nemajú žiadny antagonistický účinok na ľudské receptory V2 v porovnaní s tolvaptánom. Polčas konečnej eliminácie je približne 8 hodín a rovnovážna koncentrácia tolvaptánu sa dosiahne po prvej dávke.

Eliminácia

Menej ako 1 % nevyužitého liečiva sa vylúči v nezmenenej forme močom. V pokusoch s rádioaktívne označeným tolvaptánom sa zistilo, že 40 % rádioaktivity sa vylúčilo v moči a 59 % v stolici, kde nezmenený tolvaptán predstavoval 32 % rádioaktivity. Tolvaptán je len menšinová zložka plazmy (3 %).

Linearita/nelinearita

Po jednotlivých perorálnych dávkach sa hodnoty $C_{\max}$ zvyšovali menej ako proporcionálne k dávke pri dávkach od 30 mg do 240 mg a potom dosiahli plató pri dávkach od 240 mg do 480 mg. Hodnota AUC sa zvyšovala lineárne.

Po opakovanom dávkovaní 300 mg raz denne sa expozícia tolvaptánu zvýšila len 6,4-násobne v porovnaní s dávkou 30 mg. V režimoch delenej dávky 30 mg/deň, 60 mg/deň a 120 mg/deň sa expozícia tolvaptánu (AUC) u pacientov s ADPKD zvyšuje lineárne.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Vek

Vek nemá významný vplyv na klírens tolvaptánu.

Poruchy funkcie pečene

Účinok miernej alebo stredne závažnej poruchy funkcie pečene (triedy A a B podľa Child-Pughovej klasifikácie) na farmakokinetiku tolvaptánu sa skúmal u 87 pacientov s ochorením pečene rôzneho pôvodu. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v klírense pri dávkach v rozmedzí od 5 mg do 60 mg. Informácie o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Child-Pughovej klasifikácie) sú veľmi obmedzené.

V populačnej farmakokinetikej analýze pacientov s pečňovým edémom bola hodnota AUC tolvaptánu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Child-Pughovej klasifikácie) 3,1-krát vyššia a u pacientov s mierne alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (triedy A a B podľa Child-Pughovej klasifikácie) 2,3-krát vyššia ako u zdravých účastníkov.

Poruchy funkcie obličiek

V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov s ADPKD bola koncentrácia tolvaptánu zvýšená v porovnaní so zdravými účastníkmi, pričom funkcia obličiek klesla pod úroveň eGFR 60 ml/min./1,73 m². Pokles hodnoty eGFR_{CKD-EPI} zo 72,2 na 9,79 (ml/min./1,73 m²) bol spojený so znížením klírensu celého tela 32 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U králikov, ktoré dostávali dávku 1 000 mg/kg/deň (2,6-násobok expozície pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí 120 mg/deň), sa pozorovala teratogenita. Pri dávke 300 mg/kg/deň (asi 1,2-násobok expozície pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí 120 mg/deň) sa u králikov nepozorovali žiadne teratogénne účinky.

V perinatálnej a postnatálnej štúdii na potkanoch sa pozorovala oneskorená osifikácia a znížená telesná hmotnosť mláďat pri vysokej dávke 1 000 mg/kg/deň.

V dvoch štúdiách fertility na potkanoch sa preukázali účinky na rodičovskú generáciu (znížená konzumácia potravy a prírastok telesnej hmotnosti, slinenie), ale tolvaptán neovplyvnil rozmnožovaciu výkonnosť samcov a nezistili sa žiadne účinky na plody. U samic sa v oboch štúdiách pozorovali abnormálne cykly ruje.

Úroveň bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*no observed adverse effect level*, NOAEL) na rozmnožovanie samic (100 mg/kg/deň) bola asi 4,4-násobok expozície pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí 120 mg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukuričný škrob
hydroxypropylcelulóza
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza
hlinitý lak indigokarmínu

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jinarc 15 mg tablety

7 alebo 28 tabliet v blistri z PVC/hliníkovej fólie

Jinarc 30 mg tablety

7 alebo 28 tabliet v blistri z PVC/hliníkovej fólie

Jinarc 15 mg tablety + Jinarc 45 mg tablety

14 tabliet v 1 blistri z PVC/hliníkovej fólie so 7 × 15 mg a 7 × 45 mg tabletami

28 tabliet v 2 blistroch z PVC/hliníkovej fólie so 7 × 15 mg a 7 × 45 mg tabletami

56 tabliet v 4 blistroch z PVC/hliníkovej fólie so 7 × 15 mg a 7 × 45 mg tabletami

14 tabliet v 1 blistri z PVC/hliníkovej fólie na pohotovostnej karte so 7 × 15 mg a 7 × 45 mg tabletami

28 tabliet v 2 blistroch z PVC/hliníkovej fólie na pohotovostnej karte so 7 × 15 mg a 7 × 45 mg tabletami

56 tabliet v 4 blistroch z PVC/hliníkovej fólie na pohotovostnej karte so 7 × 15 mg a 7 × 45 mg tabletami

Jinarc 30 mg tablety + Jinarc 60 mg tablety

14 tabliet v 1 blistri z PVC/hliníkovej fólie so 7 × 30 mg a 7 × 60 mg tabletami

28 tabliet v 2 blistroch z PVC/hliníkovej fólie so 7 × 30 mg a 7 × 60 mg tabletami

56 tabliet v 4 blistroch z PVC/hliníkovej fólie so 7 × 30 mg a 7 × 60 mg tabletami

14 tabliet v 1 blistri z PVC/hliníkovej fólie na pohotovostnej karte so 7 × 30 mg a 7 × 60 mg tabletami

28 tabliet v 2 blistroch z PVC/hliníkovej fólie na pohotovostnej karte so 7 × 30 mg a 7 × 60 mg tabletami

56 tabliet v 4 blistroch z PVC/hliníkovej fólie na pohotovostnej karte so 7 × 30 mg a 7 × 60 mg tabletami

Jinarc 30 mg tablety + Jinarc 90 mg tablety

14 tabliet v 1 blistri z PVC/hliníkovej fólie so 7 × 30 mg a 7 × 90 mg tabletami

28 tabliet v 2 blistroch z PVC/hliníkovej fólie so 7 × 30 mg a 7 × 90 mg tabletami

56 tabliet v 4 blistroch z PVC/hliníkovej fólie so 7 × 30 mg a 7 × 90 mg tabletami

14 tabliet v 1 blistri z PVC/hliníkovej fólie na pohotovostnej karte so 7 × 30 mg a 7 × 90 mg tabletami

28 tabliet v 2 blistroch z PVC/hliníkovej fólie na pohotovostnej karte so 7 × 30 mg a 7 × 90 mg tabletami

56 tabliet v 4 blistroch z PVC/hliníkovej fólie na pohotovostnej karte so 7 × 30 mg a 7 × 90 mg tabletami

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Jinarc 15 mg tablety

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

Jinarc 30 mg tablety

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

Jinarc 15 mg tablety + Jinarc 45 mg tablety

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

EU/1/15/1000/014-016 (blister na pohotovostnej karte)

Jinarc 30 mg tablety + Jinarc 60 mg tablety

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

EU/1/15/1000/017-019 (blister na pohotovostnej karte)

Jinarc 30 mg tablety + Jinarc 90 mg tablety

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

EU/1/15/1000/020-022 (blister na pohotovostnej karte)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. máj 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 3. apríl 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE S ABEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred začatím predaja Jinarcu v jednotlivých členských štátoch sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí s každým príslušným vnútroštátnym orgánom dohodnúť na obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných médií a spôsobov distribúcie. Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zaistiť, aby všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, ktorí pravdepodobne budú predpisovať a/alebo používať JINARC, mali prístup k nasledujúcemu vzdelávaciemu balíčku alebo aby im bol poskytnutý:

- vzdelávací materiál pre lekárov,
- informačný balíček pre pacientov.

Vzdelávací program je zameraný na zvýšenie informovanosti o potenciálnom riziku pečenej toxicity a na poskytnutie usmernení o riadení rizika a význame prevencie gravidity pred začatím a počas liečby Jinarcom.

Vzdelávací materiál pre lekárov má obsahovať:

- súhrn charakteristických vlastností lieku,
- školiaci materiál pre zdravotníckych pracovníkov.

Školiaci materiál pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať tieto hlavné prvky:

- riziko pečenej toxicity spojené s používaním Jinarcu,
- význam prevencie gravidity pred začatím a počas liečby Jinarcom.

Informačný balíček pre pacientov má obsahovať:

- písomnú informáciu pre používateľa,
- vzdelávací materiál pre pacienta/opatrovateľa,
- pohotovostnú kartu pacienta.

Vzdelávací materiál pre pacienta/opatrovateľa má obsahovať tieto hlavné informácie:

- riziko pečenej toxicity spojené s používaním Jinarcu,
- význam prevencie gravidity pred začatím a počas liečby Jinarcom.

Pohotovostná karta pacienta má obsahovať tieto hlavné informácie:

- prejavy alebo príznaky pečenej toxicity a závažnej dehydratácie,
- pokyny v prípade výskytu týchto príznakov.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS) na preskúmanie rizík: • pečenej toxicity spojených s používaním Jinarcu. Štúdia navyše má priniesť informácie aj o: • následkoch na graviditu u pacientok liečených Jinarcom, • spôsoboch používania lieku najmä v súvislosti s iným ako určeným použitím a použitím u pacientov starších ako 50 rokov, • nežiaducich reakciách v prípade dlhodobého používania Jinarcu. Záverečná správa zo štúdie sa má predložiť do:	1. štvrťrok 2025

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 15 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 15 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

7 tabliet

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jinarc 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 15 mg tablety

tolvaptán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Otsuka

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

7 tabliet

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jinarc 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

tolvaptán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Otsuka

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 15 mg tablety

Jinarc 45 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 15 mg tableta obsahuje 15 mg tolvaptánu.

Každá 45 mg tableta obsahuje 45 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Každé balenie 14 tabliet obsahuje:

7 × 15 mg tablety a 7 × 45 mg tablety

Každé balenie 28 tabliet obsahuje:

14 × 15 mg tablety a 14 × 45 mg tablety

Každé balenie 56 tabliet obsahuje:

28 × 15 mg tablety a 28 × 45 mg tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 15 mg tablety

Jinarc 45 mg tablety

tolvaptán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Otsuka

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

✱
C

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (blistre na pohotovostnej karte)

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 15 mg tablety

Jinarc 45 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 15 mg tableta obsahuje 15 mg tolvaptánu.

Každá 45 mg tableta obsahuje 45 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Každé balenie 14 tabliet obsahuje:

7 × 15 mg tablety a 7 × 45 mg tablety v kartovom balení

Každé balenie 28 tabliet obsahuje:

14 × 15 mg tablety a 14 × 45 mg tablety v kartovom balení

Každé balenie 56 tabliet obsahuje:

28 × 15 mg tablety a 28 × 45 mg tablety v kartovom balení

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

POHOTOVOSTNÁ KARTA

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 15 mg tablety

Jinarc 45 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 15 mg tableta obsahuje 15 mg tolvaptánu.

Každá 45 mg tableta obsahuje 45 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Každé balenie 14 tabliet obsahuje:

7 × 15 mg tablety a 7 × 45 mg tablety

Každé balenie 28 tabliet obsahuje:

14 × 15 mg tablety a 14 × 45 mg tablety

Každé balenie 56 tabliet obsahuje:

28 × 15 mg tablety a 28 × 45 mg tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

✱
C

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Jinarc 15 mg

Jinarc 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 60 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 30 mg tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.

Každá 60 mg tableta obsahuje 60 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Každé balenie 14 tabliet obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 60 mg tablety

Každé balenie 28 tabliet obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 60 mg tablety

Každé balenie 56 tabliet obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 60 mg tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 60 mg tablety

tolvaptán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Otsuka

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

✱
C

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (blistre na pohotovostnej karte)

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 60 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 30 mg tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.

Každá 60 mg tableta obsahuje 60 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Každé balenie 14 tabliet obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 60 mg tablety v kartovom balení

Každé balenie 28 tabliet obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 60 mg tablety v kartovom balení

Každé balenie 56 tabliet obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 60 mg tablety v kartovom balení

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

POHOTOVOSTNÁ KARTA

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 60 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 30 mg tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.

Každá 60 mg tableta obsahuje 60 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Každé balenie 14 tabliet obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 60 mg tablety

Každé balenie 28 tabliet obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 60 mg tablety

Každé balenie 56 tabliet obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 60 mg tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

✱
C

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Jinarc 30 mg

Jinarc 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 90 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 30 mg tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.

Každá 90 mg tableta obsahuje 90 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Každé balenie 14 tabliet obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 90 mg tablety

Každé balenie 28 tabliet obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 90 mg tablety

Každé balenie 56 tabliet obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 90 mg tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 90 mg tablety

tolvaptán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Otsuka

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

✱
C

Po

Ut

St

Št

Pi

So

Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA (blistre na pohotovostnej karte)

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 90 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 30 mg tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.

Každá 90 mg tableta obsahuje 90 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Každé balenie 14 tabliet obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 90 mg tablety v kartovom balení

Každé balenie 28 tabliet obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 90 mg tablety v kartovom balení

Každé balenie 56 tabliet obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 90 mg tablety v kartovom balení

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

POHOTOVOSTNÁ KARTA

1. NÁZOV LIEKU

Jinarc 30 mg tablety

Jinarc 90 mg tablety

tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 30 mg tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.

Každá 90 mg tableta obsahuje 90 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

Každé balenie 14 tabliet obsahuje:

7 × 30 mg tablety a 7 × 90 mg tablety

Každé balenie 28 tabliet obsahuje:

14 × 30 mg tablety a 14 × 90 mg tablety

Každé balenie 56 tabliet obsahuje:

28 × 30 mg tablety a 28 × 90 mg tablety

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Nežujte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

✱
C

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Jinarc 30 mg

Jinarc 90 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Jinarc 15 mg tablety
Jinarc 30 mg tablety
Jinarc 45 mg tablety
Jinarc 60 mg tablety
Jinarc 90 mg tablety

tolvaptán

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Jinarc a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jinarc
3. Ako užívať Jinarc
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Jinarc
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Jinarc a na čo sa používa

Jinarc obsahuje liečivo tolvaptán, ktoré blokuje účinok vazopresínu, hormónu, ktorý sa podieľa na tvorbe cýst v obličkách pacientov s ADPKD. Blokovaním účinku vazopresínu Jinarc spomaľuje rozvoj obličkových cýst u pacientov s ADPKD, znižuje príznaky ochorenia a zvyšuje tvorbu moču.

Jinarc je liek používaný na liečbu ochorenia nazývaného „autozomálne dominantné polycystické ochorenie obličiek“ (ADPKD). Toto ochorenie má za následok rast cýst naplnených tekutinou v obličkách, ktoré tlačia na okolité tkanivá a zhoršujú funkciu obličiek, čo môže viesť k zlyhaniu obličiek. Jinarc sa používa na liečbu ADPKD u dospelých s chronickým ochorením obličiek (CKD) v štádiu 1 až 4 s preukázaným rýchlym postupom ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jinarc

Neužívajte Jinarc

- ak ste alergický na tolvaptán alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo ak ste alergický na benzazepín alebo deriváty benzazepínu (napr. benazepril, konivaptán, fenoldopam mesylát alebo mirtazapín),
- ak vám bolo povedané, že máte zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov v krvi, ktorá znemožňuje liečbu tolvaptánom,
- ak vám nepracujú obličky (netvorí moč),

- ak trpíte stavom, ktorý je spojený s veľmi nízkym objemom krvi (napr. závažnou dehydratáciou alebo krvácaním),
- ak trpíte stavom, ktorý zvyšuje obsah sodíka v krvi,
- ak si neuvedomujete, keď máte smäd,
- ak ste tehotná,
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Jinarc, povedzte svojmu lekárovi:

- ak trpíte ochorením pečene,
- ak nemôžete vypiť dostatok vody (pozri časť Pitie dostatočného množstva vody ďalej) alebo ak musíte obmedziť príjem tekutín,
- ak máte ťažkosti s močením (napr. máte zväčšenú prostatu),
- ak máte príliš vysokú alebo príliš nízku hladinu sodíka v krvi,
- ak ste v minulosti mali alergickú reakciu na benzazepín, tolaptán alebo ostatné deriváty bezazepínu (napr. benazepril, konivaptán, fenoldopam mesylát alebo mirtazapín) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časť 6),
- ak máte cukrovku,
- ak vám bolo povedané, že máte vysokú hladinu chemickej látky nazývanej kyselina močová v krvi (čo mohlo spôsobiť záchvaty dny),
- ak máte pokročilé ochorenie obličiek.

Tento liek môže spôsobiť nesprávne fungovanie vašej pečene. Preto ihneď informujte svojho lekára, ak máte príznaky, ktoré by mohli naznačovať potenciálne problémy s pečeňou, ako sú:

- nevoľnosť,
- vracanie,
- horúčka,
- únava,
- strata chuti do jedla,
- bolesť v bruchu,
- tmavý moč,
- žltáčka (ožltnutie kože alebo očí),
- svrbenie kože,
- syndróm podobný chrípke (bolesť kĺbov a svalov s horúčkou).

Počas liečby týmto liekom vám váš lekár bude vykonávať pravidelné mesačné krvné testy, aby zistil zmeny vo funkcii vašej pečene.

Pitie dostatočného množstva vody

Tento liek spôsobuje stratu vody, pretože zvyšuje tvorbu moču. Táto strata vody môže viesť k vedľajším účinkom, ako je sucho v ústach a smäd, alebo dokonca k ešte závažnejším vedľajším účinkom, ako sú problémy s obličkami (pozri časť 4). Preto je dôležité, aby ste mali prístup k vode a aby ste dokázali vypiť dostatočné množstvo vody, keď pocítite smäd. Pred spaním musíte vypiť 1 alebo 2 poháre vody, aj keď nemáte pocit smädu, a vody sa musíte napiť aj po nočnom močení. Mimoriadne opatrný buďte v prípade, že trpíte ochorením, ktoré znižuje primeraný príjem tekutín, alebo ak vám hrozí zvýšené riziko straty vody, napr. v prípade vracania alebo hnačky. Vzhľadom na zvýšenú tvorbu moču je takisto dôležité, aby ste vždy mali prístup k toalete.

Deti a dospievajúci

Nepoužívajte tento liek u detí a dospievajúcich (mladších ako 18 rokov), pretože sa u týchto vekových skupín neskúmal.

Iné lieky a Jinarc

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov získaných bez predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Nasledujúce lieky môžu zvýšiť účinky Jinarcu:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir a fosamprenavir (používané na liečbu HIV/AIDS),
- aprepitant (používaný na zabránenie nevoľnosti a vracaniu pri chemoterapii),
- crizotinib a imatinib (používaný na liečbu rakoviny),
- ketokonazol, flukonazol alebo itraconazol (používané na liečbu hubových infekcií),
- makrolidové antibiotiká ako erytromycín alebo klaritromycín,
- verapamil (používaný na liečbu srdcových ochorení a vysokého krvného tlaku),
- ciprofloxacín (antibiotikum),
- diltiazem (používaný na liečbu vysokého krvného tlaku a bolesti v hrudníku).

Nasledujúce lieky môžu znížiť účinky Jinarcu:

- fenytoín alebo karbamazepín (používané na liečbu epilepsie),
- rifampicín, rifabutín alebo rifapentín (používané na liečbu tuberkulózy),
- ľubovník bodkovaný (tradičný rastlinný liek na zlepšenie mierne zhoršenej nálady a miernej úzkosti).

Jinarc môže zvyšovať účinok nasledujúcich liekov:

- digoxín (používaný na liečbu nepravidelného srdcového rytmu a srdcového zlyhania),
- dabigatran (používaný na riedenie krvi),
- sulfasalazín (používaný na liečbu zápalového črevného ochorenia alebo reumatoidnej artritídy),
- metformín (používaný na liečbu cukrovky).

Jinarc môže znižovať účinok nasledujúcich liekov:

- analógy vazopresínu, ako napríklad dezmozpresín (používaný na zvýšenie hladiny koagulačných faktorov alebo na kontrolu močenia alebo nočného pomočovania).

Nasledujúce lieky môžu ovplyvňovať účinky Jinarcu alebo byť ovplyvnené jeho účinkami:

- diuretiká (používané na zvýšenie tvorby moču). Ak sa tieto lieky užívajú spolu s Jinarcom, môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov v dôsledku straty vody alebo môžu spôsobiť problémy s obličkami,
- diuretiká alebo iné lieky na liečbu vysokého krvného tlaku. Ak sa tieto lieky užívajú spolu s Jinarcom, môžu zvýšiť riziko nízkeho krvného tlaku, keď vstanete zo sedu alebo z ľahu,
- lieky, ktoré zvyšujú hladinu sodíka v krvi alebo ktoré obsahujú veľké množstvo soli (napríklad tablety rozpustné vo vode alebo lieky na poruchy trávenia). Tieto lieky môžu zvýšiť účinok Jinarcu. Existuje riziko, že to môže viesť k príliš vysokej hladine sodíka vo vašej krvi.

Napriek tomu môže byť užívanie týchto liekov a Jinarcu spolu v poriadku. Váš lekár bude vedieť rozhodnúť, čo je pre vás vhodné.

Jinarc a jedlo a nápoje

Keď užívate tento liek, nepite grapefruitovú šťavu.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo dojčíte.

Ženy v plodnom veku musia počas užívania tohto lieku používať spoľahlivé prostriedky proti počatiu.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí ľudia môžu po podaní Jinarcu pociťovať závraty, slabosť alebo únavu. Ak sa vám to stane, nevedzte vozidlá ani nepoužívajte žiadne nástroje ani stroje.

Jinarc obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Jinarc

Jinarc môžu predpisovať iba lekári špecializovaní na liečbu ADPKD. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dávkovanie

Denné množstvo Jinarcu je rozdelené na dve dávky, vyššiu a nižšiu. Vyššia dávka sa má užiť ráno po prebudení aspoň 30 minút pred ranným jedlom. Nižšia dávka sa užíva o 8 hodín neskôr.

Kombinácie dávok:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Vaša liečba sa za normálnych okolností začne dávkou 45 mg ráno a 15 mg o 8 hodín neskôr. Váš lekár môže vašu dávku postupne zvyšovať na maximálnu kombináciu 90 mg po prebudení a 30 mg o 8 hodín neskôr. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať, ako dobre znášate predpísanú dávku, aby našiel tú najlepšiu dávku. Vždy užívajte najvyššiu znášanú kombináciu dávok predpísanú vašim lekárom.

Ak užívate iné lieky, ktoré môžu zvýšiť účinky Jinarcu, môžete dostať nižšie dávky. V takom prípade vám lekár môže predpísať tablety Jinarcu s 30 mg alebo 15 mg tolvaptánu, ktoré sa musia užívať raz denne ráno.

Spôsob podávania

Prehltnite tablety bez žuvania a zapite pohárom vody.

Ranná dávka sa má užiť aspoň 30 minút pred ranným jedlom. Druhú dennú dávku možno užiť s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Jinarcu, ako máte

Ak ste užili viac tabliet, ako je vaša predpísaná dávka, **vypite veľa vody a ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo miestnu nemocnicu.** Nezabudnite si so sebou zobrať balenie liekov, aby bolo zrejmé, čo ste užili. Ak ste užili vyššiu dávku veľmi neskoro v priebehu dňa, možno budete musieť ísť v noci častejšie na toaletu.

Ak zabudnete užiť Jinarc

Ak zabudnete užiť liek, užite dávku ihneď, ako si na to v rovnaký deň spomeniete. Ak neužijete tablety v jeden deň, nasledujúci deň užite zvyčajnú dávku. **NEUŽÍVAJTE** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané jednotlivé dávky.

Ak prestanete užívať Jinarc

Ak prestanete užívať tento liek, vaše obličkové cysty môžu rásť tak rýchlo, ako rástli pred začatím liečby Jinarcom. Prestať užívať tento liek by ste preto mali len v prípade, že spozorujete vedľajšie účinky, ktoré si vyžadujú naliehavú lekársku pomoc (pozri časť 4), alebo ak vám to povie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky:

Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc. Prestaňte užívať Jinarc a ihneď sa obráťte na lekára alebo choďte do najbližšej nemocnice, ak:

- máte ťažkosti s močením,
- sa u vás vyskytne opuch tváre, pier alebo jazyka, svrbenie, vyrážka na celom tele alebo ťažké sipenie alebo dýchavičnosť (príznaky alergickej reakcie).

Jinarc môže spôsobiť nesprávne fungovanie vašej pečene.

Poradíte sa so svojím lekárom, ak sa u vás vyskytnú príznaky ako nevoľnosť, vracanie, horúčka, únava, strata chuti do jedla, bolesť v bruchu, tmavý moč, žltacka (zožltnutie kože alebo očí), svrbenie kože alebo bolesť kĺbov a svalov s horúčkou.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- smäd (vyžadujúci nadmerné pitie vody),
- bolesť hlavy,
- závraty,
- hnačka,
- sucho v ústach,
- zvýšená potreba močiť, močiť v noci alebo močiť častejšie,
- únava.

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)

- dehydrácia,
- vysoká hladina sodíka, kyseliny močovej a cukru v krvi,
- znížená chuť do jedla,
- porucha chuti,
- dna,
- ťažkosti so spánkom,
- mdloby,
- búšenie srdca,
- dýchavičnosť,
- bolesť brucha,
- pocit plného alebo nafúknutého žalúdka alebo nepríjemný pocit v žalúdku,
- zápcha,
- pálenie záhy,
- neobvyklá funkcia pečene,
- suchá koža,
- vyrážka,
- svrbenie,
- žihľavka,
- bolesť kĺbov,
- svalové kŕče,

- bolesť svalov,
- celková slabosť,
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi,
- úbytok hmotnosti,
- nárast hmotnosti.

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)

- zvýšená hladina bilirubínu (látky, ktorá môže spôsobiť zožltnutie kože alebo očí) v krvi.

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- alergické reakcie (pozri vyššie),
- generalizovaná vyrážka,
- akútne zlyhanie pečene (ALF),
- zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi (enzým, ktorým sa meria činnosť svalov a srdca).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Jinarc

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, pohotovostnej karte a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Jinarc obsahuje

- Liečivo je tolvaptán.
Každá 15 mg tableta Jinarcu obsahuje 15 mg tolvaptánu.
Každá 30 mg tableta Jinarcu obsahuje 30 mg tolvaptánu.
Každá 45 mg tableta Jinarcu obsahuje 45 mg tolvaptánu.
Každá 60 mg tableta Jinarcu obsahuje 60 mg tolvaptánu.
Každá 90 mg tableta Jinarcu obsahuje 90 mg tolvaptánu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy (pozri časť 2), kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza, hydroxypropylcelulóza, stearát horečnatý, hlinitý lak indigokarmínu.

Ako vyzerá Jinarc a obsah balenia

Rôzne sily tabliet Jinarcu majú rôzne tvary a vyryté nápisy:

15 mg tableta: modrá, trojuholníková, s vyrytým nápisom „OTSUKA“ a „15“ na jednej strane.

30 mg tableta: modrá, okrúhla, s vyrytým nápisom „OTSUKA“ a „30“ na jednej strane.

45 mg tableta: modrá, štvorcová, s vyrytým nápisom „OTSUKA“ a „45“ na jednej strane.
60 mg tableta: modrá, upravená obdĺžniková, s vyrytým nápisom „OTSUKA“ a „60“ na jednej strane.
90 mg tableta: modrá, päťuholníková, s vyrytým nápisom „OTSUKA“ a „90“ na jednej strane.

Váš liek sa dodáva v baleniach týchto veľkostí:

Jinarc 15 mg tablety: balenie obsahujúce 7 tabliet alebo 28 tabliet

Jinarc 30 mg tablety: balenie obsahujúce 7 tabliet alebo 28 tabliet

Jinarc 45 mg tablety + Jinarc 15 mg tablety: balenie (blister s pohotovostnou kartou alebo bez nej) obsahujúce

14 tabliet (7 tabliet vyššej sily + 7 tabliet nižšej sily),
28 tabliet i (14 tabliet vyššej sily + 14 tabliet nižšej sily) alebo
56 tabliet (28 tabliet vyššej sily + 28 tabliet nižšej sily).

Jinarc 60 mg tablety + Jinarc 30 mg tablety: balenie (blister s pohotovostnou kartou alebo bez nej) obsahujúce

14 tabliet (7 tabliet vyššej sily + 7 tabliet nižšej sily),
28 tabliet (14 tabliet vyššej sily + 14 tabliet nižšej sily) alebo
56 tabliet (28 tabliet vyššej sily + 28 tabliet nižšej sily).

Jinarc 90 mg tablety + Jinarc 30 mg tablety: balenie (blister s pohotovostnou kartou alebo bez nej) obsahujúce

14 tabliet (7 tabliet vyššej sily + 7 tabliet nižšej sily),
28 tabliet (14 tabliet vyššej sily + 14 tabliet nižšej sily) alebo
56 tabliet (28 tabliet vyššej sily + 28 tabliet nižšej sily).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodickej aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre tolvaptán (indikovaný dospelým s autozomálnym dominantným polycystickým ochorením obličiek (ADPKD)) dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy (*creatine phosphokinase*, CPK) v krvi z literatúry, spontánnych hlásení vrátane niekoľkých prípadov s úzkou časovou súvislosťou a pozitívnym de-challenge (vymiznutie nežiaducej reakcie po ukončení podávania lieku) sa výbor PRAC domnieva, že kauzálny vzťah medzi tolvaptánom (indikovaným dospelým s autozomálnym dominantným polycystickým ochorením obličiek (ADPKD)) a zvýšením hladiny CPK je prinajmenšom opodstatnená možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce tolvaptán (indikovaný dospelým s ADPKD) sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť. Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre tolvaptán (indikovaný dospelým s autozomálnym dominantným polycystickým ochorením obličiek (ADPKD)) je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) tolvaptán (indikovaný dospelým s autozomálnym dominantným polycystickým ochorením obličiek (ADPKD)) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).