

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Jinarc 15 mg tablete

Ena tableta vsebuje 15 mg tolvaptana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 15-mg tableta vsebuje približno 35 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Jinarc 30 mg tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 30-mg tableta vsebuje približno 70 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Jinarc 45 mg tablete

Ena tableta vsebuje 45 mg tolvaptana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 45-mg tableta vsebuje približno 12 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Jinarc 60 mg tablete

Ena tableta vsebuje 60 mg tolvaptana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 60-mg tableta vsebuje približno 16 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Jinarc 90 mg tablete

Ena tableta vsebuje 90 mg tolvaptana.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 90-mg tableta vsebuje približno 24 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Jinarc 15 mg tablete

Modra, trikotna (večja os: 6,58 mm, manjša os: 6,20 mm), plitko konveksna z vtisnjenim napisom "OTSUKA" in "15" na eni strani.

Jinarc 30 mg tablete

Modra, okrogla (premer: 8 mm), plitko konveksna z vtisnjenim napisom "OTSUKA" in "30" na eni strani.

Jinarc 45 mg tablete

Modra, kvadratna (6,8 mm na stran, večja os: 8,2 mm), plitko konveksna z vtisnjenim napisom "OTSUKA" in "45" na eni strani.

Jinarc 60 mg tablete

Modra, modificiran pravokotnik (večja os: 9,9 mm, manjša os: 5,6 mm), plitko konveksna z vtisnjnim napisom "OTSUKA" in "60" na eni strani.

Jinarc 90 mg tablete

Modra, peterokotna (večja os: 9,7 mm, manjša os: 9,5 mm), plitko konveksna z vtisnjnim napisom "OTSUKA" in "90" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Jinarc je indicirano za upočasnitev napredovanja razvoja cist in ledvične insuficience pri avtosomni dominantni policistični bolezni ledvic (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*) pri odraslih s kronično ledvično boleznijo 1. do 4. stopnje ob uvedbi zdravljenja z dokazi hitrega napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s tolvaptanom mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju ADPKD, ki pozna vsa tveganja, povezana z zdravljenjem s tolvaptanom, vključno s toksičnostjo za jetra in zahtevami po spremljanju bolnika (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo Jinarc se daje dvakrat na dan po režimu razdeljenega odmerka 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ali 90 mg + 30 mg. Jutranji odmerek je treba vzeti vsaj 30 minut pred jutranjim obrokom. Drugi dnevni odmerek se lahko jemlje s hrano ali brez nje. V skladu s temi režimi razdeljenih odmerkov je skupni dnevni odmerek 60 mg, 90 mg ali 120 mg.

Titriranje odmerka

Začetni odmerek je 60 mg tolvaptana na dan v režimu razdeljenega odmerka 45 mg + 15 mg (45 mg se jemlje zjutraj po vstajanju in pred jutranjim obrokom, 15 mg pa 8 ur kasneje). Začetni odmerek se postopoma povečuje v režimu razdeljenega odmerka 90 mg tolvaptana (60 mg + 30 mg) na dan, nato pa do ciljnega režima razdeljenega odmerka 120 mg tolvaptana (90 mg + 30 mg) na dan, če ga bolnik prenaša, z vsaj tedenskimi intervali med titracijami. Povečevanje odmerka mora potekati pazljivo, s čimer se prepreči slabo prenašanje velikih odmerkov zaradi prehitrega povečevanja. Na podlagi prenašanja se lahko bolnikov odmerek zmanjša na nižjega. Pri bolnikih je treba vzdrževati najvišji odmerek tolvaptana, ki ga prenašajo.

Cilj titriranja odmerka je zaviranje aktivnosti vazopresina na ledvičnem receptorju V2 tako celovito in konstantno, kot je mogoče, pri hkratnem ohranjanju sprejemljivega tekočinskega ravnovesja (glejte poglavje 4.4).

Za nadziranje ustreznosti zaviranja vazopresina se priporoča merjenje osmolalnosti urina. Razmisliti je treba o periodičnem merjenju osmolalnosti plazme ali natrija v serumu (za izračun osmolarnosti plazme) in/ali telesne mase za spremljanje tveganja dehidracije zaradi diuretičnega učinka tolvaptana v primeru nezadostnega vnosa vode pri bolniku.

Varnost in učinkovitost zdravila Jinarc pri 5. stopnji kronične ledvične bolezni nista bili raziskani, zato je treba zdravljenje s tolvaptanom prekiniti, če ledvična insuficienca napreduje do 5. stopnje kronične ledvične bolezni (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje je treba prekiniti, če je zmožnost pitja ali dostop do vode omejen (glejte poglavje 4.4).

Tolvaptana se ne sme uživati s sokom grenivke (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da naj spijejo dovolj vode ali drugih vodnih tekočin (glejte poglavje 4.4).

Prilagajanje odmerka za bolnike, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A

Za bolnike, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A (glejte poglavje 4.5), je treba odmerke tolvaptana zmanjšati kot sledi:

Razdeljen dnevni odmerek tolvaptana	Zmanjšan odmerek (enkrat na dan)
90 mg + 30 mg	30 mg (nadaljnje zmanjšanje na 15 mg, če bolnik 30 mg ne prenaša dobro)
60 mg + 30 mg	30 mg (nadaljnje zmanjšanje na 15 mg, če bolnik 30 mg ne prenaša dobro)
45 mg + 15 mg	15 mg

Prilagajanje odmerka za bolnike, ki jemljejo zmerne zaviralce CYP3A

Pri bolnikih, ki jemljejo zmerne zaviralce CYP3A, je treba odmerke tolvaptana zmanjšati kot sledi:

Razdeljen dnevni odmerek tolvaptana	Zmanjšan razdeljen odmerek
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Pri bolnikih, ki zmanjšanih odmerkov tolvaptana ne prenašajo, je treba razmisliti o nadaljnjih zmanjšanih odmerkov.

Posebne populacije

Starejša populacija

Starost ne vpliva na koncentracije tolvaptana v plazmi. Podatki o varnosti in učinkovitosti tolvaptana pri bolnikih z ADPKD, starih več kot 55 let, so omejeni (glejte poglavje 5.1).

Ledvična okvara

Tolvaptan je kontraindiciran pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Kliničnih preskušanj pri osebah z indeksi stopnje glomerulne filtracije < 10 ml/min ali pri bolnikih na dializi niso izvedli. Tveganje za poškodovanje jeter pri bolnikih z znatno zmanjšanim delovanjem ledvic (tj. ocenjena stopnja glomerulne filtracije [eGFR] < 20) je lahko povečano; te bolnike je treba skrbno spremljati zaradi jetrne toksičnosti. Podatki za bolnike s kronično ledvično boleznijo zgodnje 4. stopnje so bolj omejeni kot za bolnike s 1., 2. ali 3. stopnjo (glejte poglavje 5.1). Na voljo so le omejeni podatki za bolnike s kronično ledvično boleznijo pozne 4. stopnje (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Podatkov za bolnike s kronično ledvično boleznijo 5. stopnje ni na voljo. Zdravljenje s tolvaptanom je treba ukiniti, če ledvična insuficienca napreduje do kronične ledvične bolezni 5. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Jetрна okvara

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je treba skrbno ovrednotiti koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom Jinarc. Bolnike je treba skrbno zdraviti in redno spremljati raven jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Jinarc je kontraindicirano pri bolnikih z zvišanimi jetrnimi encimi in/ali znaki ali simptomi poškodbe jeter pred uvedbo zdravljenja, ki izpolnjujejo zahteve za trajno prekinitev jemanja tolvaptana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (razred A in B po Child-Pughu).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tolvaptana pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba tolvaptana v pediatrični starostni skupini ni priporočljiva.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete je treba zaužiti brez žvečenja s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na benzazepin ali derivate benzazepina (glejte poglavje 4.4).
- Zvišani jetrni encimi in/ali znaki ali simptomi poškodbe jeter pred uvedbo zdravljenja, ki izpolnjujejo zahteve za trajno prekinitev jemanja tolvaptana (glejte poglavje 4.4).
- anurija.
- hipovolemija.
- hipernatriemija.
- bolniki, ki žeje ne zaznavajo ali se nanjo ne morejo odzvati.
- nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Idiosinkratična jetrna toksičnost

Tolvaptan je povezan z idiosinkratičnim povečanjem ravni alanin in aspartat aminotransferaz (ALT in AST) v krvi z redkimi primeri sočasnega zvišanja skupnega bilirubina.

Pri izkušnjah s tolvaptanom po začetku trženja pri bolnikih z ADPKD so poročali o akutni odpovedi jeter, ki zahteva presaditev jeter.

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z ADPKD je bilo obdobje nastopa poškodovanja jetrnih celic (zvišanje ALT $> 3 \times$ zgornja normalna vrednost [ULN, *upper limit of normal*]) v 3 do 14 mesecih po uvedbi zdravljenja, pri čemer so bila ta zvišanja reverzibilna, vrednosti ALT pa so se na $< 3 \times$ ULN vrnile v 1 do 4 mesecih. Čeprav so bila sočasna zvišanja reverzibilna pri takojšnji ukinitvi tolvaptana, predstavljajo možnost za znatno poškodbo jeter. Podobne spremembe z drugimi zdravili so bile povezane z možnostjo povzročanja nepopravljivih in potencialno življenje ogrožajočih poškodb jeter (glejte poglavje 4.8).

Zdravnik, ki zdravilo predpiše, mora v celoti upoštevati spodnje zahtevane varnostne ukrepe.

Za zmanjšanje tveganja znatne in/ali nepopravljive poškodbe jeter je treba pred uvedbo zdravlila Jinarc opraviti krvne preiskave za jetrne transaminaze in bilirubin, jih nato 18 mesecev izvajati mesečno, nato pa v rednih 3-mesečnih intervalih. Priporoča se sočasno spremljanje simptomov, ki lahko nakazujejo na poškodbo jeter (kot so utrujenost, anoreksija, navzea, nelagodje v zgornjem desnem delu trebuha, bruhanje, zvišana telesna temperatura, izpuščaj, pruritus, temen urin ali zlatenica).

Pri bolnikih, ki kažejo pred uvedbo zdravljenja nenormalne ravni ALT, AST ali skupnega bilirubina, ki izpolnjujejo kriterije za stalno ukinitve (glejte spodaj), je uporaba tolvaptana kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). V primeru nenormalnih izhodiščnih ravni pod omejitvami za stalno prekinitev je dovoljeno zdravljenje uvesti le, če so možne koristi zdravljenja večje od možnih tveganj ter še pogostejše nadaljevati s preverjanjem delovanja jeter. Priporoča se pridobitev nasveta hepatologa.

V prvih 18 mesecih zdravljenja se lahko zdravilo Jinarc da le bolnikom, katerih zdravnik je ugotovil, da delovanje jeter podpira nadaljevanje zdravljenja.

Ob nastopu simptomov ali znakov, ki so enaki kot pri poškodbi jeter, ali če se med zdravljenjem zaznajo klinično pomembne nenormalne ravni ALT ali AST, je treba dajanje zdravila Jinarc takoj prekiniti in teste čim prej ponoviti, vključno z ALT, AST, skupnim bilirubinom in alkalno fosfatazo (AF) (idealno v 48 urah do 72 urah). Testiranje se mora nadaljevati bolj pogosto, dokler se simptomi/znaki/nenormalni laboratorijski izvidi ne stabilizirajo ali izzvenijo; tedaj se lahko zdravljenje z zdravilom Jinarc nadaljuje.

Po trenutni klinični praksi je treba zdravljenje z zdravilom Jinarc po potrjenem vztrajanju ali zvišanju ravni transaminaz prekiniti in dokončno ukiniti, če znatno zvišanje in/ali klinični simptomi poškodb jeter vztrajajo.

Priporočene smernice za stalno ukinitve vključujejo:

- ravni ALT ali AST > 8-krat ULN
- ravni ALT ali AST > 5-krat ULN dlje kot 2 tedna
- ravni ALT ali AST > 3-krat ULN in (skupin bilirubin > 2-krat ULN ali mednarodno normalizirano razmerje [INR, *International Normalized Ratio*] > 1,5)
- ravni ALT ali AST > 3-krat ULN z vztrajanjem simptomov poškodbe jeter, opisanih zgoraj

Če ostajajo ravni ALT in AST pod 3-kratnikom ULN, se lahko zdravljenje z zdravilom Jinarc previdno nadaljuje s pogostim spremljanjem z enakim ali nižjim odmerkom, saj kaže, da se ravni transaminaz med nadaljevanjem zdravljenja pri nekaterih bolnikih stabilizirajo.

Dostop do vode

Tolvaptan lahko povzroči neželene reakcije, povezane z izgubo vode, kot so žeja, poliurija, nokturija in polakiurija (glejte poglavje 4.8). Zato morajo imeti bolniki dostop do vode (ali drugih vodnih tekočin) in biti sposobni spiti ustrezne količine teh tekočin (glejte poglavje 4.2). Bolnikom je treba naročiti, da pijejo vodo ali druge vodne tekočine ob prvem znaku žeje, da preprečijo pretirano žejo ali dehidracijo.

Bolniki morajo dodatno spiti 1 do 2 kozarca tekočine, preden gredo spat, ne glede na to, ali so žejni, in si po vsaki epizodi nokturije ponovno napolniti tekočinske zaloge.

Dehidracija

Pri bolnikih, ki jemljejo tolvaptan, je treba spremljati volemijo, saj lahko zdravljenje s tolvaptanom povzroči hudo dehidracijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za ledvično disfunkcijo. Priporoča se natančno spremljanje telesne mase. Napredujoče zmanjševanje telesne mase je lahko zgodnji znak napredujoče dehidracije. Če postane dehidracija očitna, je treba ustrezno ukrepati, kar lahko vključuje potrebo po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka tolvaptana in povečanju uživanja tekočine. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki imajo bolezen, ki vpliva na ustrezni vnos tekočine, ali pri katerih je tveganje za izgubo vode povečano, na primer pri bruhanju ali driski.

Obstrukcija odvajanja urina

Zagotoviti je treba odvajanje urina. Pri bolnikih z delno obstrukcijo odvajanja urina, na primer taki s hipertrofijo prostate ali motnjo uriniranja, je tveganje razvoja akutnega zastoja večje.

Tekočinsko in elektrolitno ravnoesje

Pri vseh bolnikih je treba spremljati tekočinsko in elektrolitno stanje. Dajanje tolvaptana inducira obilno akvarezo in lahko povzroči dehidracijo in povečano raven natrija v serumu (glejte poglavje 4.8) in je kontraindicirano pri hipernatriemičnih bolnikih (glejte poglavje 4.3). Zato je treba pred uvedbo tolvaptana in po njej zaradi spremljanja dehidracije oceniti raven kreatinina v serumu ter elektrolitov in simptome elektrolitnega neravnovesja (npr. omotica, omedlevica, palpitacije, zmedenost, šibkost, nestabilnost hoje, hiperrefleksija, epileptični napadi, koma).

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba ravni elektrolitov preverjati na vsaj tri mesece.

Nenormalnosti natrija v serumu

Nenormalnosti natrija (hiponatremija ali hipernatriemija) je treba pred uvedbo zdravljenja s tolvaptanom odpraviti.

Anafilaksa

V izkušnjah iz obdobja trženja so zelo redko po dajanju tolvaptana poročali o anafilaksi (vključno z anafilaktičnim šokom in generaliziranim izpuščajem). Ta vrsta reakcije se je pojavila po prvem dajanju tolvaptana. Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati bolnike. Pri bolnikih z znanimi preobčutljivostnimi reakcijami na benzazepin ali derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopaminijev mesilat ali mirtazapin) obstaja nevarnost za pojav preobčutljivostnih reakcij na tolvaptan (glejte poglavje 4.3).

Če se pojavi anafilaktična reakcija ali druga resna alergijska reakcija, je treba dajanje tolvaptana takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Ker je preobčutljivost kontraindikacija (glejte poglavje 4.3), se zdravljenje po anafilaktični reakciji ali drugi resni alergijski reakciji ne sme nikoli nadaljevati.

Diabetes melitus

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki imajo zvišano koncentracijo glukoze (npr. več kot 300 mg/dl), se lahko pojavi psevdohiponatremija. To je treba izključiti pred zdravljenjem s tolvaptanom in po njem.

Tolvaptan lahko povzroči hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s tolvaptanom, skrbno obravnavati. To velja še zlasti za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen tipa II ni pod ustreznim nadzorom.

Zvišanja sečne kisline

Zmanjšan očistek sečne kisline ledvic je znan učinek tolvaptana. V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z ADPKD so o potencialno klinično značilnem zvišanju sečne kisline (več kot 10 mg/dl) z večjo stopnjo poročali pri bolnikih na tolvaptanu (6,2 %), kot pri bolniki na placebu (1,7 %). O protinu kot neželenem učinku so pogosteje poročali pri bolnikih, zdravljenih s tolvaptanom (28/961; 2,9 %), kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo (7/483; 1,4 %). Poleg tega so v dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanih opažali povečano uporabo alopurinola in drugih zdravil, ki se uporabljajo za nadzor protina. Učinke na sečno kislino v serumu so pripisali reverzibilnim ledvičnim hemodinamičnim spremembam, ki so se pojavile kot odgovor na vpliv tolvaptana na osmolalnost urina, in so morda klinično pomembne. Vendar pa dogodki zvišane sečne kisline in/ali protina niso bili resni in v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju niso povzročili prekinitve zdravljenja. Koncentracije sečne kisline je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Jinarc in kot je nakazano med zdravljenjem na podlagi simptomov.

Učinek tolvaptana na stopnjo glomerulne filtracije (GFR, *glomerular filtration rate*)

V preskušanih ADPKD so po uvedbi zdravljenja s tolvaptanom opazili reverzibilno zmanjšanje GFR.

Kronična ledvična bolezen

Za bolnike s kronično ledvično boleznijo pozne 4. stopnje ($eGFR < 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) so za zdravilo Jinarc na voljo le omejeni podatki o varnosti in učinkovitosti. Podatkov za bolnike s kronično ledvično boleznijo 5. stopnje ni na voljo. Zdravljenje s tolvaptanom je treba prekiniti, če ledvična insuficienca napreduje do 5. stopnje kronične ledvične bolezni.

Laktoza

Zdravilo Jinarc vsebuje laktozo kot pomožno snov. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko tolvaptana

Zaviralci CYP3A

Pri sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A (npr. amprenavirja, aprepitanta, atazanavirja, ciprofloksacina, krizotiniba, darunavirja/ritonavirja, diltiazema, eritromicina, flukonazola, fosamprenavirja, imatiniba, verapamila) ali močnih zaviralcev CYP3A (npr. itrakonazola, ketokonazola, ritonavirja, klaritromicina) se je izpostavljenost tolvaptanu povečala.

Sočasna uporaba tolvaptana in ketokonazola je povzročila 440-% zvišanje površine pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa (AUC, *area under time-concentration curve*) in 248-% zvišanje največje opažene koncentracije (C_{max}) tolvaptana v plazmi.

Sočasna uporaba tolvaptana in flukonazola, zmerne zaviralca CYP3A, je povzročila 200-% zvišanje AUC in 80-% zvišanje C_{max} tolvaptana.

Sočasna uporaba tolvaptana in soka grenivke, zmerne do močnega zaviralca CYP3A, je povzročila podvojitev najvišjih koncentracij (C_{max}) tolvaptana.

Bolnikom se priporoča zmanjšanje odmerka tolvaptana med uporabo zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A (glejte poglavje 4.2). Bolnike, ki jemljejo zmerne ali močne zaviralce CYP3A, je treba obravnavati previdno, zlasti, če zaviralce jemljejo več kot enkrat na dan.

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba zdravil, ki so močni induktorji CYP3A (npr. rifampicina), bo zmanjšala izpostavljenost tolvaptanu in njegovo učinkovitost. Sočasna uporaba tolvaptana z rifampicinom zmanjša C_{max} in AUC tolvaptana za približno 85 %. Zato se je treba sočasni uporabi tolvaptana z močnimi induktorji CYP3A (npr. rifampicinom, rifabutinom, rifapentinom, fenitoinom, karbamazepinom in šentjanževko) izogniti.

Sočasno dajanje z zdravili, ki zvišujejo koncentracije natrija v serumu

Ni izkušenj iz nadzorovanih kliničnih preskušanj s sočasno uporabo tolvaptana in hipertonične raztopine natrijevega klorida, peroralnimi natrijevimi pripravki in zdravili, ki zvišujejo koncentracije natrija v serumu. Tudi zdravila z visoko vsebnostjo natrija, kot so analgetiki v obliki šumečih tablet in nekatera zdravila za dispepsijo, ki vsebujejo natrij, lahko zvišajo koncentracijo natrija v serumu. Sočasna uporaba tolvaptana z zdravili, ki zvišujejo koncentracije natrija v serumu, lahko povzroči večje tveganje za razvoj hipernatriemije (glejte poglavje 4.4), zato ni priporočljiva.

Diuretiki

Tolvaptana niso izčrpno preučili pri ADPKD v kombinaciji z diuretiki. Čeprav ne kaže, da bi prihajalo do sinergijskih ali aditivnih učinkov sočasne uporabe tolvaptana z diuretiki ledvične zanke in tiazidnimi diuretiki, lahko vsak razred učinkovin povzroči hudo dehidracijo, kar predstavlja dejavnik tveganja za ledvično disfunkcijo. Če postane dehidracija ali ledvična disfunkcija očitna, je treba ustrezno ukrepati, kar lahko vključuje prekinitev ali zmanjšanje odmerkov tolvaptana in/ali diuretikov ter zvišanje vnosa tekočine. Oceniti in obravnavati je treba druge možne vzroke za ledvično disfunkcijo ali dehidracijo.

Učinki tolvaptana na farmakokinetiko drugih zdravil

Substrati CYP3A

Pri zdravih prostovoljcih ni imel tolvaptan, substrat CYP3A, nobenega učinka na koncentracije nekaterih drugih substratov CYP3A v plazmi (npr. varfarina ali amiodarona). Tolvaptan je zvišal ravni

lovastatina v plazmi za 1,3- do 1,5-krat. Kljub mnenju, da to zvišanje ni klinično pomembno, kaže na to, da ima tolvaptan možnost zvečati izpostavljenost substratom CYP3A4.

Substrati prenašalcev

Substrati P-glikoproteina: Študije *in vitro* kažejo, da je tolvaptan substrat in kompetitivni zaviralec P-glikoproteina (P-gp). Pri sočasnem dajanju z več odmerki tolvaptana 60 mg enkrat na dan so se koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja zvišale (1,3-kratnik najvišje opažene koncentracije v plazmi [C_{max}] in 1,2-kratnik površine pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa med odmernim intervalom [AUC_T]). Bolnike, ki so prejeli digoksin ali druge učinkovine z ozkim terapevtskim oknom, kot so substrati P-gp (npr. dabigatran), je zato treba previdno obravnavati in pri njih oceniti pretirani učinek pri zdravljenju s tolvaptanom.

OATP1B1/OAT3/BCRP in OCT1: Študije *in vitro* kažejo, da lahko tolvaptan ali njegov oksobutirni presnovek zavirata OATP1B1, OAT3, BCRP in OCT1 prenašalce. Zaradi sočasne uporabe tolvaptana (90 mg) z rosuvastatinom (5 mg), substratom BCRP, sta se C_{max} in AUC_T rosuvastatina povečala za 54 % oziroma 69 %. Če se substrati BCRP (npr. sulfasalazin) dajejo sočasno s tolvaptanom, je treba bolnike previdno obravnavati in pri njih oceniti čezmerne učinke teh zdravil.

Dajanje rosuvastatina (substrat OATP1B1) ali furosemida (substrat OAT3) zdravim osebam s povišanimi koncentracijami presnovkov oksobutanojske kisline (zaviralec OATP1B1 in OAT3) v plazmi ni pomembno spremenilo farmakokinetike rosuvastatina ali furosemida. Statini, ki so se običajno uporabljali v osrednjih preskušanjih 3. faze s tolvaptanom (npr. rosuvastatin in pitavastatin), so substrati OATP1B1 ali OATP1B3, vendar ni bilo opaziti nobene razlike v profilu neželenih učinkov v osrednjem preskušanju 3. faze za tolvaptan pri ADPKD.

Če se substrati OCT1 (npr. metformin) dajejo sočasno s tolvaptanom, je treba bolnike obravnavati previdno in oceniti čezmerne učinke teh zdravil.

Diuretična ali nediuretična antihipertenzivna zdravila

Krvnega tlaka med stanjem v preskušanjih z ADPKD niso rutinsko merili. Zato tveganja ortostatske/posturalne hipotenzije zaradi farmakodinamičnih interakcij s tolvaptanom ni mogoče izključiti.

Sočasno dajanje z analogi vazopresina

Poleg ledvičnega akvaretičnega učinka lahko tolvaptan zavre žilne vazopresinske receptorje V2, ki sodelujejo pri sproščanju koagulacijskih dejavnikov (npr. von Willebrandov faktor) iz endotelijskih celic. Zato se lahko učinek analogov vazopresina, kot je desmopresin, pri bolnikih, ki te analoge uporabljajo za nadzor krvavit, pri sočasni uporabi s tolvaptanom oslabi. Uporaba zdravila Jinarc z analogi vazopresina se ne priporoča.

Kajenje in alkohol

Podatki, povezani s kajenjem ali alkoholom v anamnezi so v preskušanjih ADPKD preveč omejeni, da bi omogočali določitev možnih interakcij kajenja ali alkohola z učinkovitostjo in varnostjo zdravljenja ADPKD s tolvaptanom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tolvaptana pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Jinarc ni priporočljivo pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Zdravilo Jinarc je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se tolvaptan pri ljudeh izloča v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se tolvaptan izloča v mleko. Tveganja za novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Jinarc je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Jinarc ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost, astenija ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Farmakodinamično predvidljivi in najbolj pogosto poročani neželeni učinki so bili žeja, poliurija, nokturija in polakiurija, ki se pojavijo pri približno 55 %, 38 %, 29 % oz. 23 % bolnikov. Tolvaptan je povezan tudi z idiosinkratičnimi zvišanji ravni alanin aminotransferaze (ALT; 4,4 %) in aspartat aminotransferaz (AST); 3,1 % v krvi, z redkimi primeri sočasnega zvišanja skupnega bilirubina (BT; 0,2 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V spodnji preglednici so navedene pojavnosti neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s tolvaptanom. Preglednica temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji in/ali med uporabo po začetku trženja.

Vsi neželeni učinki zdravila so naštet po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med uporabo po začetku trženja, ni mogoče določiti, saj je pridobljena iz spontanega poročila. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot »neznana pogostnost«.

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				anafilaktični šok, generalizirani izpuščaj
Presnovne in prehranske motnje	polidipsija	dehidracija, hipernatriemija, zmanjšan apetit, hiperurikemija, hiperglikemija, protin		
Psihiatrične motnje		nespečnost		
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	disgevzija, sinkopa		
Srčne bolezni		palpitacije		

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja		
Bolezni prebavil	driska, suha usta	bolečina v trebuhu, trebušna distenzija, konstipacija, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalno delovanje jeter		akutna odpoved jeter ¹
Bolezni kože in podkožja		suha koža, izpuščaj, pruritus, urtikarija		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mišični spazmi, mialgija		
Bolezni sečil	nokturija, polakiurija, poliurija			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, žeja	astenija		
Preiskave		zvišana raven alanin aminotransferaze, zvišana raven aspartat aminotransferaze, zmanjšana telesna masa, zvečana telesna masa	zvišana raven bilirubina	zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi

¹ opaženo v obdobju trženja s tolvaptanom pri bolnikih z ADPKD. Potrebna je bila presaditev jeter.

Opis izbranih neželenih učinkov

Laboratorijski rezultati

V dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri bolnikih z ADPKD so zvišanje ($> 3 \times$ zgornja meja normalne vrednosti [ULN, *upper limit of normal*]) ALT opazili pri 4,4 % (42/958) bolnikov, ki so dobivali tolvaptan, in pri 1,0 % (5/484) bolnikov, ki so dobivali placebo, medtem ko so zvišanje ($> 3 \times$ ULN) AST opazili pri 3,1 % (30/958) bolnikov, ki so dobivali tolvaptan, in pri 0,8 % (4/484) bolnikov, ki so dobivali placebo. Dva (2/957, 0,2 %) od bolnikov, zdravljenih s tolvaptanom, in tretji bolnik iz podaljška odprtega preskušanja so imeli zvišanje vrednosti jetrnih encimov ($> 3 \times$ ULN) s sočasnim zvišanjem vrednosti BT ($> 2 \times$ ULN).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravi prostovoljci so v kliničnih preskušanjih dobro prenašali enkratne posamične peroralne odmerke do 480 mg (4-krat največji priporočeni dnevni odmerek) in večkratne odmerke do 300 mg na dan, ki so jih prejeli 5 dni. Specifičnega antidota za zastrupitev s tolvaptanom ni. Pričakovati je, da bodo znaki in simptomi akutnega prevelikega odmerjanja pretirani farmakološki učinki: zvišanje koncentracij natrija v serumu, poliurija, žeja in dehidracija/hipovolemija.

Smrtnosti pri podganah ali psih po enojnih peroralnih odmerkih 2.000 mg/kg (največji možen odmerek) ni bilo. Enojni peroralni odmerek 2.000 mg/kg je bil smrten pri miših, simptomi toksičnosti pri prizadetih miših pa so vključevali zmanjšano lokomotorno aktivnost, nestabilno gibanje, tremor in hipotermijo.

Pri bolnikih s sumom na preveliki odmerek tolvaptana se priporoča ocena življenjskih znakov, koncentracije elektrolitov, EKG in tekočinskega statusa. Ustrezno nadomeščanje vode in/ali elektrolitov se mora nadaljevati, dokler se diureza ne ublaži. Dializa morda ne bo učinkovita pri odstranjevanju tolvaptana zaradi njegove visoke vezavne afinitete na beljakovine v človeški plazmi (> 98 %).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diuretiki, antagonisti vazopresina, oznaka ATC: C03XA01.

Mehanizem delovanja

Tolvaptan je antagonist vazopresina, ki specifično zavira vezavo arginin vazopresina (AVP) na receptorje V2 distalnega dela nefrona. Afiniteta tolvaptana za humani receptor V2 je 1,8-krat večja od nativnega AVP.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamične učinke tolvaptana so ugotavljali pri zdravih prostovoljcih in pri osebah z ADPKD s stopnjami kronične ledvične bolezni od 1 do 4. Učinki na očistek proste vode in volumen urina so vidni v vseh stopnjah kronične ledvične bolezni, pri čemer so v kasnejših stopnjah absolutni učinki manjši, kar je v skladu z upadom števila povsem delujočih nefronov. Akutna zmanjšanja povprečnega skupnega ledvičnega volumna so opazili tudi po 3 tednih zdravljenja za vse stopnje kronične ledvične bolezni, v razponu od -4,6 % za 1. stopnjo kronične ledvične bolezni do -1,9 % za 4. stopnjo kronične ledvične bolezni.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični program za razvoj tablet tolvaptana za zdravljenje ADPKD namenja osnovno pozornost enojnemu, osrednjemu, večnacionalnemu, randomiziranemu, s placebom nadzorovanemu preskušanju 3. faze, v katerem so dolgotrajno varnost in učinkovitost režimov peroralnih razdeljenih odmerkov tolvaptana (titriranih med 60 mg/dan in 120 mg/dan) primerjali s placebom, pri 1.445 odraslih osebah z ADPKD.

Po vsem svetu je bilo skupaj izvedenih 14 kliničnih preskušanj s tolvaptanom v podporo indikacije ADPKD, vključno z 8 preskušnji v ZDA, 1 na Nizozemskem, 3 na Japonskem, 1 v Koreji in multinacionalno osrednje preskušanje 3. faze.

V osrednjem preskušanju 3. faze (TEMPO 3:4, 156-04-251) so bile vključene osebe iz 129 centrov v Ameriki, na Japonskem, v Evropi in drugih državah. Primarni cilj tega preskušanja je bil oceniti dolgotrajno učinkovitost tolvaptana pri ADPKD s pomočjo stopnje spremembe celotnega volumna ledvic (TKV, *total kidney volume*) (normalizirano v obliki odstotka; %) za osebe, zdravljene s tolvaptanom, v primerjavi z osebami, ki so dobivale placebo. V tem preskušanju je bilo skupaj 1.445 odraslih bolnikov (starih od 18 do 50 let) z znaki hitro napredujoče, zgodnje ADPKD (ki so izpolnjevali modificirane kriterije po Ravineu, $TKV \geq 750$ ml, ocenjeni očistek kreatinina ≥ 60 ml/min), randomiziranih v razmerju 2:1 na zdravljenje s tolvaptan ali prejemanje placeba. Bolniki so bili zdravljeni do 3 leta.

Skupini s tolvaptanom ($n = 961$) in placebom ($n = 484$) sta si bili podobni v smislu zastopanosti po spolu, s povprečno starostjo 39 let. Vključitveni kriteriji so opredelili bolnike, ki so imeli ob izhodišču znake zgodnjega napredovanja bolezni. V izhodišču so imeli bolniki povprečno ocenjeno stopnjo glomerulne filtracije (eGFR) $82 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ po formuli epidemiologije kronične ledvične bolezni (CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*), pri čemer jih je imelo 79 % hipertenzijo in povprečni TKV 1.692 ml (prilagojeno za višino 972 ml/m). Približno 35 % oseb je imelo kronično ledvično bolezen 1. stopnje, 48 % kronično ledvično bolezen 2. stopnje in 17 % kronično ledvično bolezen 3. stopnje (eGFR_{CKD-EPI}). Čeprav so bili ti kriteriji koristni pri obogatitvi študijske populacije z bolniki z naglim napredovanjem, so analize podskupin na podlagi stratifikacijskih kriterijev (starost, TKV, GFR, albuminurija, hipertenzija) pokazale, da prisotnost teh dejavnikov tveganja pri mlajši starosti napoveduje hitrejšo napredovanje bolezni.

Rezultati primarnega opazovanega dogodka, stopnje spremembe TKV za osebe, randomizirane za tolvaptan (normalizirano v obliki odstotka; %), glede na stopnjo spremembe za osebe na placebo, so bili statistično izjemno značilni. Stopnja povečanja TKV v 3 letih je bila značilno manjša pri osebah, zdravljenih s tolvaptanom, v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo: 2,80 % na leto v primerjavi s 5,51 % na leto (razmerje geometričnega povprečja 0,974; 95-% IZ 0,969 do 0,980; $p < 0,0001$).

Vnaprej specificirane sekundarne opazovane dogodke so testirali zaporedoma. Ključni sestavljeni sekundarni opazovani dogodek (napredovanje ADPKD) je bil čas do več dogodkov kliničnega napredovanja:

- 1) poslabšanja delovanja ledvic (opredeljenega kot trdovratnega [ponovljeno v vsaj 2 tednih] 25-% zmanjšanje recipročnega kreatinina v serumu med zdravljenjem [od konca titriranja do zadnjega obiska z jemanjem zdravila])
- 2) medicinsko značilna bolečina ledvic (opredeljena kot bolečina, zaradi katere se predpiše bolniški stalež, analgetiki zadnjega izhoda, narkotiki in protinociceptivna zdravila, radiološki ali kirurški posegi)
- 3) poslabšanje hipertenzije
- 4) poslabšanje albuminurije

Relativna stopnja dogodkov, povezanih z ADPKD, se je pri bolnikih, zdravljenih s tolvaptanom, zmanjšala za 13,5 % (razmerje tveganja, 0,87; 95-% IZ, 0,78 do 0,97; $p = 0,0095$).

Rezultat ključnega sestavljenega sekundarnega opazovanega dogodka je mogoče v prvi vrsti pripisati učinkom slabšanja delovanja ledvic in medicinsko znatni bolečini ledvic. Dogodki, povezani z delovanjem ledvic so bili za 61,4 % manj pogosti pri tolvaptanu v primerjavi s placebom (razmerje tveganja, 0,39; 95-% IZ, 0,26 do 0,57; nominalna vrednost $p < 0,0001$), medtem ko so bili dogodki, povezani z ledvično bolečino, za 35,8 % manj pogosti pri bolnikih, zdravljenih s tolvaptanom (razmerje tveganja, 0,64; 95-% IZ, 0,47 do 0,89; nominalna vrednost $p = 0,007$). Nasprotno pa tolvaptan ni vplival niti na napredovanje hipertenzije niti na albuminurijo.

TEMPO 4:4 je podaljšek odprtega preskušanja, ki je vključeval 871 oseb, ki so zaključile preskušanje TEMPO 3:4 v 106 centrih v 13 državah. V tem preskušanju so ocenili učinke tolvaptana na varnost, TKV in eGFR pri bolnikih, ki so 5 let prejeli aktivno zdravljenje (zgodnje zdravljenje), v primerjavi z bolniki, 3 leta zdravljenimi s placebom, ki so nato za 2 leti prešli na aktivno zdravljenje (zakasnjeno zdravljenje).

Primarni opazovani dogodek za TKV ni izkazal razlike v spremembi ($-1,7\%$) v 5-letnem obdobju zdravljenja med zgodnjezdravljenimi bolniki in med bolniki z zakasnjanim zdravljenjem pri vnaprej določenem pragu s statistično značilnostjo ($p = 0,3580$). Krivulja rasti TKV v obeh skupinah je bila v primerjavi s placebom v prvih 3 letih upočasnjena, saj so se zgodnjezdravljeni bolniki in bolniki z zakasnjanim zdravljenjem s tolvaptanom odzvali v podobni meri ugodno.

V sekundarnem opazovanem dogodku, v katerem so preskušali obstojnost pozitivnih učinkov na delovanje ledvic, se je izkazalo, da bi lahko bil med odprtim zdravljenjem ohranjen eGFR, o katerem so poročali ob zaključku osrednjega preskušanja TEMPO 3:4 ($3,01$ do $3,34$ ml/min/ $1,73$ m² pri nadaljnjih obiskih 1 in 2). Ta razlika se je ohranila pri vnaprej določeni analizi mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM, *mixed effect model repeat measurement*) ($3,15$ ml/min/ $1,73$ m², 95-% interval zaupanja $1,462$ do $4,836$, $p = 0,0003$) in z analizami občutljivosti, pri čemer se podatki eGFR ob izhodišču preskušanja prenesejo naprej ($2,64$ ml/min/ $1,73$ m², 95-% interval zaupanja $0,672$ do $4,603$, $p = 0,0086$). Ti podatki kažejo, da lahko tolvaptan upočasni stopnjo upada ledvične funkcije in da so te koristi prisotne celoten čas zdravljenja.

Trenutno ni na voljo dolgoročnih podatkov, ki bi potrdili, ali dolgotrajno zdravljenje s tolvaptanom še naprej upočasnjuje stopnjo upada ledvične funkcije in vpliva na klinične rezultate ADPKD, vključno z zakasnitvijo nastopa končne stopnje ledvične bolezni.

Genotipizacija za gena *PKD1* in *PKD2* je bila izvedena pri večini bolnikov, ki sodelujejo v podaljšku odprtega preskušanja (TEMPO 4:4), vendar rezultati še niso znani.

Po dodatnih 2 letih zdravljenja s tolvaptanom, kar skupaj znaša 5 let zdravljenja s tolvaptanom, ni bilo ugotovljenih nobenih novih varnostnih signalov.

Z multicentričnim, mednarodnim, z odtegnitvijo randomiziranim, s placebom nadzorovanim, dvojno slepim preskušanjem 3. faze št. 156-13-210 so primerjali učinkovitost in varnost tolvaptana (45 mg/dan do 120 mg/dan) s placebom pri bolnikih, ki so lahko prenašali tolvaptan med pettedensko titracijo in uvodnim obdobjem s tolvaptanom. V preskušanju so uporabljali randomizirano zasnovo odtegnitve za obogatitev pri bolnikih, ki so lahko prenašali tolvaptan v 5-tedenskem, enojno slepem, predrandomiziranem obdobju, sestavljenem iz 2-tedenskega obdobja titracije in 3-tedenskega uvodnega obdobja. Ta zasnova je bila uporabljena za minimalizacijo vpliva zgodnje prekinitev jemanja zdravila in manjkajočih podatkov na opazovane dogodke preskušanja.

Skupaj 1.370 bolnikov (starih od 18 do 65 let) s KLB z eGFR od 25 do 65 ml/min/ $1,73$ m² pri mlajših od 56 let oziroma z eGFR od 25 do 44 ml/min/ $1,73$ m² in z upadom eGFR $> 2,0$ ml/min/ $1,73$ m²/leto pri bolnikih, starih od 56 do 65 let, je bilo randomiziranih za prejemanje tolvaptana ($n = 683$) ali placeba ($n = 687$) in zdravljenih v obdobju 12 mesecev.

Za osebe, ki so bile randomizirane, je bila povprečna eGFR 41 ml/min/ $1,73$ m² (CKD-EPI), pretekli TKV, ki je bil na voljo za 318 (23 %) udeležencev, pa je bil povprečno $2,026$ ml. Približno 5 %, 75 % in 20 % jih je imelo eGFR 60 ml/min/ $1,73$ m² ali več (2. stopnja KLB), ali manj kot 60 in več kot 30 ml/min/ $1,73$ m² (3. stopnja KLB) ali manj kot 30 in več kot 15 ml/min/ $1,73$ m² (4. stopnja KLB). 3. stopnjo KLB je mogoče razdeliti še na stopnjo 3a 30 %, (eGFR 45 ml/min/ $1,73$ m² na manj kot 60 ml/min/ $1,73$ m²) in stopnjo 3b 45 % (eGFR med 30 in 45 ml/min/ $1,73$ m²).

Primarni opazovani dogodek preskušanja je bila sprememba eGFR od izhodiščnih nivojev pred zdravljenjem do ocene po zdravljenju. Pri bolnikih, zdravljenih s tolvaptanom, so se vrednosti eGFR zmanjšale bistveno manj kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p < 0,0001$). Razlika v spremembi eGFR pri zdravljenju, opažena v enem letu tega preskušanja, je $1,27$ ml/min/ $1,73$ m², kar predstavlja

35-% zmanjšanje mediane najmanjših kvadratov pri spremembi eGFR $-2,34 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ v skupini, ki je prejela tolvaptan, v primerjavi z $-3,61 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ v skupini, ki je prejela placebo. Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil primerjava učinkovitosti zdravljenja s tolvaptanom v primerjavi s placebom pri zmanjševanju odklona letnega upada eGFR v vseh izmerjenih časovnih točkah v preskušanju. Ti podatki so pokazali tudi pomembne koristi tolvaptana v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$).

Analiza podskupin primarnih in sekundarnih končnih točk po stopnji KLB je ob izhodišču zdravljenja pri osebah s stopnjami bolezni 2, 3a, 3b in 4 v zgodnji stopnji (eGFR 25 do $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) pokazala podobne dosledne učinke zdravljenja glede na placebo.

Vnaprej določena analiza podskupin je pokazala, da je imel tolvaptan manjši vpliv na bolnike, starejše od 55 let, ki so predstavljali majhno podskupino z izrazito počasnejšim upadanjem eGFR.

Izvedena je bila 7,5-letna multicentrična prospektivna opazovalna študija o varnosti zdravljenja po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, v kateri je sodelovalo 2136 bolnikov, vključno s 575 bolniki, starimi ≥ 50 let, za oceno dolgoročnega varnostnega profila tolvaptana, predpisanega v skladu z običajno prakso za zdravljenje bolnikov z ADPKD. V populacijo za analizo varnosti je bilo vključenih 2091 bolnikov, udeleženih v študiji, vključno s 45 bolniki, starejšimi od 65 let. V študiji o varnosti zdravljenja in podatkih iz obdobja trženja niso bili ugotovljeni nobeni novi pomisleki glede varnosti, povezani z dolgoročno izpostavljenostjo tolvaptanu ali uporabo pri bolnikih, starejših od 55 let.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s tolvaptanom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s policistično boleznijo ledvic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se tolvaptan hitro absorbira z najvišjimi koncentracijami v plazmi, ki se pojavijo približno 2 uri po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost tolvaptana je približno 56 %. Sočasna uporaba tolvaptana z obrokom z visoko vsebnostjo maščobe je povečala največje koncentracije tolvaptana za do 2-krat, ni pa spremenila AUC. Čeprav klinični pomen tega izsledka ni znan, je treba jutranji odmerek vzeti na tešče, da se zmanjšajo nepotrebna tveganja povečanja največje izpostavljenosti (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Po enojnih peroralnih odmerkih $\geq 300 \text{ mg}$ so se najvišje koncentracije v plazmi približale platoju, mogoče zaradi nasičenosti absorpcije. Tolvaptan se reverzibilno (98 %) veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Tolvaptan v jetrih izčrpno presnavlja skoraj izključno encim CYP3A. Tolvaptan je šibak substrat CYP3A4 in ne kaže, da bi imel kakšno zaviralno aktivnost. Študije *in vitro* kažejo, da tolvaptan nima zaviralnega učinka za CYP3A. V plazmi, urinu in blatu so identificirali štirinajst presnovkov; vse razen enega presnavlja tudi encim CYP3A. Le presnovek oksobutanojska kislina je prisoten z več kot 10 % skupne radioaktivnosti v plazmi; vsi drugi so prisotni v nižjih koncentracijah kot tolvaptan. Presnovki tolvaptana na farmakološki učinek tolvaptana vplivajo malo ali pa sploh ne vplivajo; vsi presnovki so brez ali imajo šibko antagonistično aktivnost za receptorje V2 pri ljudeh v primerjavi s tolvaptanom. Končni razpolovni čas izločanja je približno 8 ur in koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja tolvaptana so dosežene po prvem odmerku.

Izločanje

Manj kot 1 % zdravilne učinkovine se nespremenjene izloča v urin. Poskusi z radiološko označenim tolvaptanom so pokazali, da je bilo 40 % radioaktivnosti najdene v urinu in 59 % v blatu, medtem ko je nespremenjen tolvaptan predstavljal 32 % radioaktivnosti. Tolvaptan je le manjša sestavina v plazmi (3 %).

Linearnost/nelinearnost

Po enojnih peroralnih odmerkih so se vrednosti C_{max} povečale manj, kot bi bilo sorazmerno z odmerkom, od 30 mg do 240 mg, nato pa so plato dosegle pri odmerkih od 240 mg do 480 mg; AUC se povečuje linearno.

Po večkratnem odmerjanju 300 mg tolvaptana enkrat na dan se je izpostavljenost tolvaptanu povečala le za 6,4-krat v primerjavi z odmerkom 30 mg. Pri režimih z razdeljenim odmerjanjem 30 mg/dan, 60 mg/dan in 120 mg/dan pri bolnikih z ADPKD se je izpostavljenost tolvaptanu (AUC) povečevala linearno.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starost

Starost nima značilnega vpliva na očistek tolvaptana.

Okvara jeter

Učinek blago ali zmerno okvarjenega delovanja jeter (razred A ali B po Child-Pughu) na farmakokinetiko tolvaptana je bil raziskan pri 87 bolnikih z boleznijo jeter različnih izvorov. Klinično značilnih sprememb pri očistku za odmerke od 5 mg do 60 mg niso opazili. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter (razred C po Child-Pughu) so na voljo le zelo omejeni podatki.

V populacijski analizi farmakokinetike pri bolnikih z jetrnim edemom sta bila parametra AUC tolvaptana pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C po Child-Pughu) in blago do zmerno okvarjenim delovanjem jeter (razred A in B po Child-Pughu) 3,1-krat in 2,3-krat večja kot pri zdravih osebah.

Okvara ledvic

V populacijski analizi farmakokinetike pri bolnikih z ADPKD so se koncentracije tolvaptana v primerjavi z zdravimi osebami povečale, ko se je delovanje ledvic zmanjšalo pod eGFR 60 ml/min/1,73 m². Zmanjšanje eGFR_{CKD-EPI} od 72,2 do 9,79 (ml/min/1,73 m²) je bilo povezano z 32-% zmanjšanjem skupnega telesnega očistka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Teratogenost je bila zaznana pri kuncih, ki so prejeli 1.000 mg/kg/dan (2,6-krat večja izpostavljenost kot pri največjem priporočenem odmerku 120 mg/dan pri ljudeh). Pri kuncih niso opazili teratogenega učinka pri 300 mg/kg/dan (1,2-krat večja izpostavljenost kot pri največjem priporočenem odmerku 120 mg/dan pri ljudeh).

V perinatalnih in postnatalnih študijah na podganah so opazili zapoznelo osifikacijo in zmanjšano telesno maso mladičev pri visokih odmerkih 1.000 mg/kg/dan.

Dve študiji plodnosti pri podganah sta pokazali učinke na starševsko generacijo (zmanjšan vnos hrane in pridobivanje telesne mase, slinjenje), vendar tolvaptan ni vplival na sposobnost razmnoževanja samcev in ni bilo učinkov na zarodke. Pri samicah so v obeh študijah opazili nenormalne estrusne cikle.

Raven brez vidnega neželenega učinka (NOAEL, *no observed adverse effect level*) na razmnoževanje pri samicah (100 mg/kg/dan) je bila približno 4,4-krat večja od izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku 120 mg/dan pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob
hidroksipropilceluloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
indigotin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Jinarc 15 mg tablete

7 ali 28 tablet v pretisnem omotu PVC/aluminijasta folija

Jinarc 30 mg tablete

7 ali 28 tablet v pretisnem omotu PVC/aluminijasta folija

Jinarc 15 mg tablete + Jinarc 45 mg tablete

14 tablet v 1 pretisnem omotu PVC/aluminijasta folija s 7×15 mg in 7×45 mg tabletami
28 tablet v 2 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija s 7×15 mg in 7×45 mg tabletami
56 tablet v 4 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija s 7×15 mg in 7×45 mg tabletami

14 tablet v 1 pretisnem omotu PVC/aluminijasta folija v zgibanki s 7×15 mg in 7×45 mg tabletami
28 tablet v 2 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija v zgibanki s 7×15 mg in 7×45 mg tabletami
56 tablet v 4 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija v zgibanki s 7×15 mg in 7×45 mg tabletami

Jinarc 30 mg tablete + Jinarc 60 mg tablete

14 tablet v 1 pretisnem omotu PVC/aluminijasta folija s 7×30 mg in 7×60 mg tabletami
28 tablet v 2 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija s 7×30 mg in 7×60 mg tabletami
56 tablet v 4 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija s 7×30 mg in 7×60 mg tabletami

14 tablet v 1 pretisnem omotu PVC/aluminijasta folija v zgibanki s 7×30 mg in 7×60 mg tabletami
28 tablet v 2 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija v zgibanki s 7×30 mg in 7×60 mg tabletami
56 tablet v 4 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija v zgibanki s 7×30 mg in 7×60 mg tabletami

Jinarc 30 mg tablete + Jinarc 90 mg tablete

14 tablet v 1 pretisnem omotu PVC/aluminijasta folija s 7 × 30 mg in 7 × 90 mg tabletami
28 tablet v 2 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija s 7 × 30 mg in 7 × 90 mg tabletami
56 tablet v 4 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija s 7 × 30 mg in 7 × 90 mg tabletami

14 tablet v 1 pretisnem omotu PVC/aluminijasta folija v zgibanki s 7 × 30 mg in 7 × 90 mg tabletami
28 tablet v 2 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija v zgibanki s 7 × 30 mg in 7 × 90 mg tabletami
56 tablet v 4 pretisnih omotih PVC/aluminijasta folija v zgibanki s 7 × 30 mg in 7 × 90 mg tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jinarc 15 mg tablete

EU/1/15/1000/001-002 (pretisni omot)

Jinarc 30 mg tablete

EU/1/15/1000/003-004 (pretisni omot)

Jinarc 15 mg tablete + Jinarc 45 mg tablete

EU/1/15/1000/005-007 (pretisni omot)

EU/1/15/1000/014-016 (pretisni omot in zgibanka)

Jinarc 30 mg tablete + Jinarc 60 mg tablete

EU/1/15/1000/008-010 (pretisni omot)

EU/1/15/1000/017-019 (pretisni omot in zgibanka)

Jinarc 30 mg tablete + Jinarc 90 mg tablete

EU/1/15/1000/011-013 (pretisni omot)

EU/1/15/1000/020-022 (pretisni omot in zgibanka)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. maj 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 03. april 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
Etten-Leur, 4879 AC
Nizozemska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Jinarc na trg vsake države članice se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom z vsakim pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja in načini razdeljevanja gradiva. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Jinarc, imeli dostop do/prejeli izobraževalno gradivo za bolnika.

Namen izobraževalnega gradiva za bolnika je zagotavljati ozaveščenost o možnem tveganju za hepatotoksičnost in tveganju za hudo dehidracijo ter zagotoviti smernice za obravnavo teh tveganj. Obenem poudarja tudi pomembnost preprečevanja nosečnosti pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Jinarc in med njim.

Izobraževalno gradivo za bolnika mora vsebovati:

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnika,
- kartico za bolnika.

Vodnik za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- tveganje za hepatotoksičnost, povezano z uporabo zdravila Jinarc,
- tveganje za hudo dehidracijo,
- pomembnost preprečevanja nosečnosti pred zdravljenjem z zdravilom Jinarc in med njim.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- znake in simptome toksičnosti jeter in hude dehidracije,
- nasvete v primeru pojava teh simptomov.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Jinarc 15 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za nadaljnje informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

7 tablet

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jinarc 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 15 mg tablete

tolvaptan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Jinarc 30 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za nadaljnje informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

7 tablet

28 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jinarc 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 30 mg tablete

tolvaptan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 15-mg tableta vsebuje 15 mg tolvaptana.

Ena 45-mg tableta vsebuje 45 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za nadaljnje informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Eno pakiranje s 14 tabletami vsebuje:

7 × 15 mg tablete in 7 × 45 mg tablete

Eno pakiranje z 28 tabletami vsebuje:

14 × 15 mg tablete in 14 × 45 mg tablete

Eno pakiranje s 56 tabletami vsebuje:

28 × 15 mg tablete in 28 × 45 mg tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

tolvaptan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

✱
C

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (pretisni omot in zgibanka)

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 15-mg tableta vsebuje 15 mg tolvaptana.

Ena 45-mg tableta vsebuje 45 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Eno pakiranje s 14 tabletami vsebuje:

7 × 15 mg tablete in 7 × 45 mg tablete v zgibanki

Eno pakiranje z 28 tabletami vsebuje:

14 × 15 mg tablete in 14 × 45 mg tablete v zgibanki

Eno pakiranje s 56 tabletami vsebuje:

28 × 15 mg tablete in 28 × 45 mg tablete v zgibanki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 15-mg tableta vsebuje 15 mg tolvaptana.

Ena 45-mg tableta vsebuje 45 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Eno pakiranje s 14 tabletami vsebuje:

7 × 15 mg tablete in 7 × 45 mg tablete

Eno pakiranje z 28 tabletami vsebuje:

14 × 15 mg tablete in 14 × 45 mg tablete

Eno pakiranje s 56 tabletami vsebuje:

28 × 15 mg tablete in 28 × 45 mg tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 30-mg tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

Ena 60-mg tableta vsebuje 60 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za nadaljnje informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Eno pakiranje s 14 tabletami vsebuje:

7 × 30 mg tablete in 7 × 60 mg tablete

Eno pakiranje z 28 tabletami vsebuje:

14 × 30 mg tablete in 14 × 60 mg tablete

Eno pakiranje s 56 tabletami vsebuje:

28 × 30 mg tablete in 28 × 60 mg tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1000/008 (14 tablet; 7 × 30 mg + 7 × 60 mg)

EU/1/15/1000/009 (28 tablet; 14 × 30 mg + 14 × 60 mg)

EU/1/15/1000/010 (56 tablet; 28 × 30 mg + 28 × 60 mg)

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Jinarc 30 mg

Jinarc 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

tolvaptan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

✱
C

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (pretisni omot in zgibanka)

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 30-mg tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

Ena 60-mg tableta vsebuje 60 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Eno pakiranje s 14 tabletami vsebuje:

7 × 30 mg tablete in 7 × 60 mg tablete v zgibanki

Eno pakiranje z 28 tabletami vsebuje:

14 × 30 mg tablete in 14 × 60 mg tablete v zgibanki

Eno pakiranje s 56 tabletami vsebuje:

28 × 30 mg tablete in 28 × 60 mg tablete v zgibanki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Jinarc 30 mg

Jinarc 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 30-mg tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

Ena 60-mg tableta vsebuje 60 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Eno pakiranje s 14 tabletami vsebuje:

7 × 30 mg tablete in 7 × 60 mg tablete

Eno pakiranje z 28 tabletami vsebuje:

14 × 30 mg tablete in 14 × 60 mg tablete

Eno pakiranje s 56 tabletami vsebuje:

28 × 30 mg tablete in 28 × 60 mg tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

✱
C

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 30-mg tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

Ena 90-mg tableta vsebuje 90 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za nadaljnje informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Eno pakiranje s 14 tabletami vsebuje: 7 × 30 mg tablete in 7 × 90 mg tablete

Eno pakiranje z 28 tabletami vsebuje:

14 × 30 mg tablete in 14 × 90 mg tablete

Eno pakiranje s 56 tabletami vsebuje:

28 × 30 mg tablete in 28 × 90 mg tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1000/011 (14 tablet; 7 × 30 mg + 7 × 90 mg)

EU/1/15/1000/012 (28 tablet; 14 × 30 mg + 14 × 90 mg)

EU/1/15/1000/013 (56 tablet; 28 × 30 mg + 28 × 90 mg)

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Jinarc 30 mg

Jinarc 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

5. DRUGI PODATKI

✱
C

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA (pretisni omot in zgibanka)

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 30-mg tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

Ena 90-mg tableta vsebuje 90 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Eno pakiranje s 14 tabletami vsebuje:

7 × 30 mg tablete in 7 × 90 mg tablete v zgibanki

Eno pakiranje z 28 tabletami vsebuje:

14 × 30 mg tablete in 14 × 90 mg tablete v zgibanki

Eno pakiranje s 56 tabletami vsebuje:

28 × 30 mg tablete in 28 × 90 mg tablete v zgibanki

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 30-mg tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

Ena 90-mg tableta vsebuje 90 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.

Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Eno pakiranje s 14 tabletami vsebuje:

7 × 30 mg tablete in 7 × 90 mg tablete

Eno pakiranje z 28 tabletami vsebuje:

14 × 30 mg tablete in 14 × 90 mg tablete

Eno pakiranje s 56 tabletami vsebuje:

28 × 30 mg tablete in 28 × 90 mg tablete

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Ne žvečite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO**

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Jinarc 15 mg tablete

Jinarc 30 mg tablete

Jinarc 45 mg tablete

Jinarc 60 mg tablete

Jinarc 90 mg tablete

tolvaptan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Jinarc in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jinarc
3. Kako jemati zdravilo Jinarc
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Jinarc
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Jinarc in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Jinarc vsebuje učinkovino tolvaptan, ki zavira učinek vazopresina, hormona, ki sodeluje pri nastajanju cist v ledvicah pri bolnikih z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic (ADPKD). Z zaviranjem učinka vazopresina zdravilo Jinarc upočasni razvoj cist v ledvicah pri bolnikih z ADPKD, zmanjša simptome bolezni in poveča nastajanje urina.

Zdravilo Jinarc je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje bolezni, imenovane "avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic" (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*). Ta bolezen povzroča rast s tekočino napolnjenih cist v ledvicah, ki pritiskajo na okoliško tkivo in zmanjšajo delovanja ledvic in lahko povzročijo tudi ledvično odpoved. Zdravilo Jinarc se uporablja za zdravljenje ADPKD pri odraslih s 1. do 4. stopnjo kronične ledvične bolezni z znaki hitrega napredovanja bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jinarc

Ne jemljite zdravila Jinarc

- če ste alergični na tolvaptan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali če ste alergični na benzazepin ali derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopaminijev mesilat ali mirtazapin).
- če so vam povedali, da imate zvišane ravni jetrnih encimov v krvi, ki ne dopuščajo zdravljenja s tolvaptanom.
- če vaše ledvice ne delajo (ne proizvajajo urina)
- če imate stanje, povezano z zelo nizkim volumnom krvi (npr. huda dehidracija ali krvavitev).
- če imate stanje, zaradi katerega se poveša raven natrija v vaši krvi.
- če ne morete zaznati, da ste žejni.

- če ste noseči.
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanjem zdravila Jinarc se posvetujte z zdravnikom:

- če imate bolezen jeter.
- če ne morete spiti dovolj vode (glejte spodaj "Zadostno pitje vode") ali če morate omejiti svoj vnos tekočin.
- če imate težave z uriniranjem (npr. imate povečano prostato).
- če imate previsoko ali prenizko raven natrija v krvi.
- če ste imeli v preteklosti alergijsko reakcijo na benzazepin, tolvaptan ali druge derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopaminijev mesilat ali mirtazapin), ali na katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate sladkorno bolezen.
- če so vam povedali, da imate v krvi visoko raven spojine, imenovane sečna kislina (ki lahko povzroča napade protina).
- če imate napredovalo bolezen ledvic.

Zaradi tega zdravila vaša jetra morda ne bodo pravilno delovala. Zato takoj obvestite zdravnika, če imate znake, ki bi lahko nakazovali na možne težave z jetri, kot so:

- siljenje na bruhanje
- bruhanje
- zvišana telesna temperatura
- utrujenost
- izguba apetita
- bolečina v trebuhu
- temen urin
- zlatenica (porumenelost kože ali oči)
- srbenje kože
- gripi podoben sindrom (bolečine sklepov in mišic z zvišano telesno temperaturo)

Med zdravljenjem s tem zdravilom bo zdravnik uredil mesečne krvne preiskave, s katerimi bo preverjal spremembe delovanja jeter.

Zadostno pitje vode

To zdravilo povzroča izgubo vode zaradi večjega nastajanja urina. Ta izguba vode lahko povzroči neželene učinke, kot so suha usta in žeja ali bolj resne neželene učinke, kot so težave z ledvicami (glejte poglavje 4). Zato je pomembno, da imate dostop do vode in da ste zmožni spiti zadostne količine, ko začutite žejo. Pred spanjem morate spiti 1 ali 2 kozarca vode, četudi niste žejni, prav tako morate vodo spiti vsakič, ko greste ponoči na vodo. Posebna pozornost je potrebna, če imate bolezen, ki zmanjša ustrezen vnos tekočine, ali če je pri vas tveganje za izgubo vode povečano, na primer pri bruhanju ali driski. Zaradi povečanega nastajanja urina je pomembno tudi, da imate vedno dostop do stranišča.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom (starim manj kot 18 let), saj v teh starostnih skupinah ni bilo preučeno.

Druga zdravila in zdravilo Jinarc

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Naslednja zdravila lahko povečajo učinek zdravila Jinarc:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir in fosamprenavir (uporabljajo se za zdravljenje HIV/AIDS),
- aprepitant (uporablja se za preprečevanje slabosti in bruhanja pri kemoterapiji),

- krizotinib in imatinib (uporabljata se za zdravljenje raka),
- ketokonazol, flukonazol ali itrakonazol (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb),
- makrolidne antibiotike, kot sta eritromicin ali klaritromicin,
- verapamil (uporablja se za zdravljenje bolezni srca in visokega krvnega tlaka),
- ciprofloksacina (antibiotik),
- diltiazem (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolečin v prsnem košu).

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek zdravila Jinarc:

- fenitoin ali karbamazepin (zdravila za zdravljenje epilepsije),
- rifampicin, rifabutin ali rifapentin (zdravila za zdravljenje tuberkuloze),
- šentjanževka (tradicionalno zdravilo rastlinskega izvora za blaženje blagega nerazpoloženja in blage tesnobe).

Zdravilo Jinarc lahko poveča učinek naslednjih zdravil:

- digoksina (uporablja se za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa in srčnega popuščanja),
- dabigatran (uporablja se za redčenje krvi),
- sulfasalazina (uporablja se za zdravljenje vnetne bolezni črevesja ali revmatoidnega artritisa),
- metformina (uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni).

Zdravilo Jinarc lahko zmanjša učinek naslednjih zdravil:

- analogov vazopresina, kot je desmopresin (uporablja se za povečanje faktorja strjevanja krvi ali za nadzor izločanja urina ali močenja postelje).

Ta zdravila lahko vplivajo na zdravilo Jinarc ali pa to zdravilo vpliva nanje:

- diuretiki (uporabljajo se za povečanje nastajanja urina). Jemanje z zdravilom Jinarc lahko poveča tveganje za neželene učinke, povezane z izgubo vode, ali lahko povzroči težave z ledvicami;
- diuretiki ali druga zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka. Jemanje z zdravilom Jinarc lahko poveča tveganje za nizek krvni tlak, ko vstanete iz sedečega položaja ali se uležete;
- zdravila, ki zvišujejo raven natrija v krvi ali zdravila, ki vsebujejo velike količine soli (npr. tablete, ki se raztopijo v vodi, in zdravil za prebavne motnje). Ta zdravila lahko povečajo učinek zdravila Jinarc. Obstaja tveganje, da to privede do prevelike količine natrija v krvi.

Morda boste lahko kljub temu ta zdravila uporabljali skupaj z zdravilom Jinarc. Vaš zdravnik se bo odločil, kaj je za vas najprimernejše.

Zdravilo Jinarc skupaj s hrano in pijačo

Ne pijte grenivkega soka, medtem ko jemljete to zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Ne uporabljajte tega zdravila, če ste noseči ali dojite.

Ženske v rodni dobi morajo med uporabo tega zdravila uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje so po uporabi zdravila Jinarc omotični, šibki ali utrujeni. Če opazite te učinke, ne vozite avta in ne uporabljajte orodja ali strojev.

Zdravilo Jinarc vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Jinarc

Zdravilo Jinarc vam lahko predpiše le zdravnik, ki se je specializiral za zdravljenje ADPKD. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerek

Dnevna količina zdravila Jinarc se razdeli na dva odmerka, en je večji kot drugi. Večji odmerek vzemite zjutraj, ko se zbudite, vsaj 30 minut pred jutranjim obrokom. Nižji odmerek vzemite pa 8 ur kasneje.

Kombinacije odmerkov so:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Vaše zdravljenje se običajno začne z odmerkom 45 mg zjutraj in 15 mg osem ur kasneje. Zdravnik lahko vaš odmerek postopoma povečuje na največjo kombinacijo 90 mg po prebujanju in 30 mg po 8 urah. Zdravnik bo redno spremljal, kako prenašate predpisani odmerek, da določi za vas najustreznejši odmerek. Vedno jemljite kombinacijo odmerka, ki jo najboljše prenašate, in vam jo predpiše zdravnik.

Če jemljete druga zdravila, ki lahko povečajo učinke zdravila Jinarc, boste morda prejeli manjše odmerke. V tem primeru vam lahko zdravnik predpiše zdravilo Jinarc tablete s 30 mg ali 15 mg tolvaptana, ki jih jemljete enkrat na dan zjutraj.

Način uporabe

Tablete zaužijte brez žvečenja s kozarcem vode.

Jutranji odmerek morate vzeti vsaj 30 minut pred jutranjim obrokom. Drugi dnevni odmerek lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jinarc, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot je predpisan odmerek, **spijte veliko količino vode in takoj pojdite k svojemu zdravniku ali v lokalno bolnišnico**. Ne pozabite vzeti s seboj škatle zdravil, da bo jasno, kaj ste vzeli. Če ste večji odmerek vzeli zelo pozno v dnevu, boste morda ponoči pogosteje hodili na stranišče.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Jinarc

Če ste pozabili vzeti zdravilo, vzemite odmerek takoj, ko se spomnite na isti dan. Če en dan ne vzamete svoje tablete, vzemite naslednji dan običajni odmerek. **NE** vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Jinarc

Če prenehate jemati to zdravilo, bodo morda vaše ledvične ciste rastle tako hitro, kot pred zdravljenjem z zdravilom Jinarc. Zato to zdravilo prenehajte jemati le takrat, če opazite neželene učinke, ki jih je treba nujno zdraviti (glejte poglavje 4), ali če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Če opazite kateri koli neželeni učinek v nadaljevanju, morda potrebujete nujno zdravniško pomoč. Takoj prenehajte jemati zdravilo Jinarc in pojdite k zdravniku ali v najbližjo bolnišnico, če:

- težko odvajate vodo
- se pojavi oteklost obraza, ustnic ali jezika, srbenje, generalizirani izpuščaj, hudo sopenje ali kratka sapa (simptomi alergijske reakcije).

Zaradi zdravila Jinarc vaša jetra morda ne bodo pravilno delovala.

Če se pojavijo simptomi, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zvišana telesna temperatura, utrujenost, izguba apetita, bolečine v trebuhu, temen seč, zlatenica (porumenelost kože ali oči), srbenje kože ali bolečine v sklepih in mišicah z zvišano telesno temperaturo, se posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- žeja (zaradi katere morate piti zelo veliko vode)
- glavobol
- omotičnost
- driska
- suha usta
- večja potreba po odvajanju urina, nočnemu uriniranju ali bolj pogostem uriniranju
- utrujenost

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- dehidracija
- visoke ravni natrija, sečne kisline in krvnega sladkorja
- zmanjšan apetit
- spremembe okušanja
- protin
- nespečnost
- omedlevica
- razbijanje srca
- zasoplost
- bolečina v trebuhu
- polnost, napihnjenost ali nelagoden občutek v želodcu
- zaprtost
- zgaga
- nenormalna jetrna funkcija
- suha koža
- izpuščaj
- srbečica
- koprivnica
- bolečina v sklepih
- mišični spazmi
- bolečina v mišicah
- splošna oslabelost
- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi
- izguba telesne mase
- zvečanje telesne mase

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zvišanje ravni bilirubina (snovi, ki povzroča porumenelost kože ali oči) v krvi

Neznani (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- alergijska reakcija (glejte zgoraj)
- generalizirani izpuščaj
- akutna odpoved jeter (ALF)

- zvišana raven kreatin fosfokinaze (encima, ki kaže na delovanje mišic in srca) v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Jinarc

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, zgibanki in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Jinarc

- Učinkovina je tolvaptan.
Ena 15-mg tableta zdravila Jinarc vsebuje 15 mg tolvaptana.
Ena 30-mg tableta zdravila Jinarc vsebuje 30 mg tolvaptana.
Ena 45-mg tableta zdravila Jinarc vsebuje 45 mg tolvaptana.
Ena 60-mg tableta zdravila Jinarc vsebuje 60 mg tolvaptana.
Ena 90-mg tableta zdravila Jinarc vsebuje 90 mg tolvaptana.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat (glejte poglavje 2), koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, indigotin.

Izgled zdravila Jinarc in vsebina pakiranja

Različne jakosti tablet zdravila Jinarc imajo različne oblike in vtise:

15-mg tableta: modra, trikotna z vtisnjenim napisom "OTSUKA" in "15" na eni strani.

30-mg tableta: modra, okrogla z vtisnjenim napisom "OTSUKA" in "30" na eni strani.

45-mg tableta: modra, kvadratna z vtisnjenim napisom "OTSUKA" in "45" na eni strani.

60-mg tableta: modra, modificiran pravokotnik z vtisnjenim napisom "OTSUKA" in "60" na eni strani.

90-mg tableta: modra, peterokotna z vtisnjenim napisom "OTSUKA" in "90" na eni strani.

Vaše zdravilo je na voljo v naslednjih velikostih pakiranja:

Jinarc 15-mg tablete: pakiranja, ki vsebujejo 7 tablet ali 28 tablet

Jinarc 30-mg tablete: pakiranja, ki vsebujejo 7 tablet ali 28 tablet

Jinarc 45-mg tablete + Jinarc 15-mg tablete: pakiranja (pretisni omoti z zgibanko ali brez nje), ki vsebujejo

14 tablet (7 tablet večje jakosti + 7 tablet manjše jakosti),

28 tablet (14 tablet večje jakosti + 14 tablet manjše jakosti) ali
56 tablet (28 tablet večje jakosti + 28 tablet manjše jakosti).

Jinarc 60-mg tablete + Jinarc 30-mg tablete: pakiranja (pretisni omoti z zgibanko ali brez nje), ki vsebujejo

14 tablet (7 tablet večje jakosti + 7 tablet manjše jakosti),
28 tablet (14 tablet večje jakosti + 14 tablet manjše jakosti) ali
56 tablet (28 tablet večje jakosti + 28 tablet manjše jakosti).

Jinarc 90-mg tablete + Jinarc 30-mg tablete: pakiranja (pretisni omoti z zgibanko ali brez nje), ki vsebujejo

14 tablet (7 tablet večje jakosti + 7 tablet manjše jakosti),
28 tablet (14 tablet večje jakosti + 14 tablet manjše jakosti) ali
56 tablet (28 tablet večje jakosti + 28 tablet manjše jakosti).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
Etten-Leur, 4879 AC
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf.: +46854 528 660

Malta

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

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.