

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 15 mg comprimidos
Jinarc 30 mg comprimidos
Jinarc 45 mg comprimidos
Jinarc 60 mg comprimidos
Jinarc 90 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jinarc 15 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 15 mg contiene aproximadamente 35 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Jinarc 30 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 30 mg contiene aproximadamente 70 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Jinarc 45 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 45 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 45 mg contiene aproximadamente 12 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Jinarc 60 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 60 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 60 mg contiene aproximadamente 16 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Jinarc 90 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 90 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 90 mg contiene aproximadamente 24 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Jinarc 15 mg comprimidos

Azul, triangular (eje mayor: 6,58 mm; eje menor: 6,20 mm), ligeramente convexos, grabado con el texto «OTSUKA» y «15» en una cara.

Jinarc 30 mg comprimidos

Azul, redondo (diámetro: 8 mm), ligeramente convexos, grabado con el texto «OTSUKA» y «30» en una cara.

Jinarc 45 mg comprimidos

Azul, cuadrado (6,8 mm de lado, eje mayor de 8,2 mm), ligeramente convexo, grabado con el texto «OTSUKA» y «45» en una cara.

Jinarc 60 mg comprimidos

Azul, rectangular modificado (eje mayor de 9,9 mm, eje menor de 5,6 mm), ligeramente convexo, grabado con el texto «OTSUKA» y «60» en una cara.

Jinarc 90 mg comprimidos

Azul, pentagonal (eje mayor de 9,7 mm, eje menor de 9,5 mm), ligeramente convexo, grabado con el texto «OTSUKA» y «90» en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Jinarc está indicado para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada a poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 1 a 4 al inicio del tratamiento y con signos de enfermedad de progresión rápida (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con tolvaptán se debe iniciar y monitorizar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento de la PQRAD y que conozca completamente los riesgos del tratamiento con tolvaptán, incluida la toxicidad hepática y los requisitos de monitorización (ver sección 4.4).

Posología

Jinarc está diseñado para administrarse dos veces al día, con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg o 90 mg + 30 mg. La dosis matutina se deberá tomar al menos 30 minutos antes del desayuno. La segunda dosis diaria se podrá tomar con o sin alimentos. De acuerdo con estos regímenes de dosis dividida, las dosis totales diarias serán de 60 mg, 90 mg o 120 mg.

Ajuste de la dosis

La dosis inicial es de 60 mg de tolvaptán al día con un régimen de dosis dividida de 45 mg + 15 mg (45 mg al levantarse, antes de desayunar, y 15 mg 8 horas después). La dosis inicial se puede ajustar al alza hasta un régimen de dosis dividida de 90 mg de tolvaptán (60 mg + 30 mg) al día y, a partir de ahí, a un régimen de dosis dividida de 120 mg de tolvaptán (90 mg + 30 mg) al día, si se toleran, con un intervalo de al menos una semana entre cada ajuste de dosis. La dosis se debe ajustar con cuidado, para asegurarse de que no haya una mala tolerancia a dosis altas como consecuencia de un ajuste al alza demasiado rápido. La dosis se podrá volver a ajustar a la baja dependiendo de la tolerabilidad. Los pacientes se deben mantener con la dosis más alta de tolvaptán que puedan tolerar.

El objetivo del ajuste de dosis es bloquear la actividad de la vasopresina en el receptor renal V2 de la manera más completa y constante posible, a la vez que se mantiene un equilibrio hídrico aceptable (ver sección 4.4).

Se recomienda realizar mediciones de la osmolalidad urinaria para monitorizar si la inhibición de la vasopresina es adecuada. La monitorización periódica de la osmolalidad plasmática o de la concentración sérica de sodio (para calcular la osmolalidad plasmática) y/o el peso corporal se deben emplear para monitorizar el riesgo de deshidratación asociada a los efectos acuaréticos de tolvaptán en caso de que el paciente ingiera una cantidad insuficiente de agua.

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de Jinarc en pacientes con ERC en estadio 5. Por este motivo, se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5 (ver sección 4.4).

Se debe interrumpir el tratamiento cuando la capacidad para beber o el acceso al agua estén limitados (ver sección 4.4).

Tolvaptán no se debe tomar con zumo de pomelo (ver sección 4.5). Se debe indicar a los pacientes que beban una cantidad suficiente de agua u otros líquidos acuosos (ver sección 4.4).

Ajuste de la dosis en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A

En pacientes que tomen inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5), las dosis de tolvaptán se deben reducir de la siguiente manera:

Dosis diaria dividida de tolvaptán	Dosis reducida (una vez al día)
90 mg + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)
60 mg + 30 mg	30 mg (con reducción posterior a 15 mg si la dosis de 30 mg no se tolera bien)
45 mg + 15 mg	15 mg

Ajuste de la dosis en pacientes tratados con inhibidores moderados del CYP3A

En pacientes que tomen inhibidores moderados del CYP3A, las dosis de tolvaptán se deben reducir de la siguiente manera:

Dosis diaria dividida de tolvaptán	Dosis dividida reducida
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Se tienen que considerar nuevas reducciones de dosis si los pacientes no toleran bien las dosis reducidas de tolvaptán.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El aumento de la edad no tiene ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de tolvaptán. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de tolvaptán en pacientes con PQRAD de más de 55 años de edad (ver sección 5.1).

Pacientes con insuficiencia renal

Tolvaptán está contraindicado en pacientes anúricos (ver sección 4.3).

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos con sujetos con índices de filtración glomerular < 10 ml/min ni con pacientes sometidos a diálisis. El riesgo de daño hepático en pacientes con una función renal gravemente deteriorada (esto es, tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 20) puede ser más elevado; estos pacientes deben ser supervisados estrechamente para detectar una posible hepatotoxicidad. Los datos sobre pacientes con ERC en estadio 4 temprano son más limitados que los de los pacientes en estadio 1, 2 o 3 (ver sección 5.1). Se dispone de datos limitados para los pacientes con ERC en estadio 4 tardío (TFGe < 25 ml/min/1,73 m²). No hay datos disponibles para los pacientes con ERC en estadio 5. Se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5 (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, se deben valorar detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Jinarc. Los pacientes deben ser tratados con cuidado y se deben monitorizar regularmente las enzimas hepáticas (ver sección 4.4).

Jinarc está contraindicado en pacientes con valores elevados de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán (ver secciones 4.3 y 4.4).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B en la escala Child-Pugh).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de tolvaptán en niños y adolescentes. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de tolvaptán en pediatría.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tragar sin masticar y acompañados de un vaso de agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la benzazepina o derivados de la benzazepina (ver sección 4.4).
- Concentración elevada de enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento y cumplimiento de los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con tolvaptán (ver sección 4.4).
- Anuria.
- Hipovolemia.
- Hipernatremia.
- Pacientes incapaces de percibir o responder a la sensación de sed.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad hepática idiosincrática

Tolvaptán se ha asociado a elevaciones idiosincráticas de las concentraciones en sangre de alanina transaminasa (ALT) y de aspartato transaminasa (AST), con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total (BT).

En la experiencia posterior a la comercialización con tolvaptán en la PQRAD, se ha informado de insuficiencia hepática aguda que requiere trasplante de hígado.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron pacientes con PQRAD, el periodo de manifestación de la lesión hepatocelular (por elevaciones de la ALT > 3 del LSN [límite superior normal]) se situó entre los 3 y 14 meses tras el comienzo del tratamiento y dichos aumentos fueron reversibles, dado que los valores de la ALT volvieron a ser < 3 del LSN, en un plazo de 1 a 4 meses. Si bien estas elevaciones concomitantes fueron reversibles al retirar inmediatamente la administración de tolvaptán, representan un potencial de daño hepático importante. Cambios similares con otros medicamentos se han asociado con posibles daños hepáticos irreversibles y potencialmente mortales. (ver sección 4.8).

Los médicos prescriptores deben cumplir todas las medidas de seguridad que se indican a continuación.

Con el fin de reducir el riesgo de que se produzca un daño hepático significativo y/o irreversible, se deben realizar análisis de sangre de transaminasas hepáticas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Jinarc, así como cada mes durante 18 meses y a intervalos regulares (cada 3 meses) de ahí en adelante. Se recomienda monitorizar a la vez los síntomas que pueden ser indicativos de daño hepático, como: fatiga, anorexia, náuseas, molestias en la parte superior derecha del abdomen, vómitos, fiebre, erupción cutánea, prurito, orina oscura o ictericia.

En el caso de pacientes que presenten valores anómalos de ALT, AST o BT antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los criterios para la interrupción permanente (ver más adelante), el uso de tolvaptán está contraindicado (ver sección 4.3). En caso de presentar valores iniciales anómalos, por debajo de los límites para la interrupción permanente, solo se podrá iniciar el tratamiento si los beneficios potenciales del mismo superan a los posibles riesgos y se deben seguir realizando pruebas funcionales hepáticas con una mayor frecuencia. Se recomienda contar con el asesoramiento de un hepatólogo.

Durante los primeros 18 meses de tratamiento, solo se podrá tratar con Jinarc a aquellos pacientes cuyo médico haya determinado que la función hepática permite continuar con el tratamiento.

En caso de manifestarse durante el tratamiento al comienzo de los signos o síntomas coherentes con una lesión hepática o con aumentos anómalos clínicamente significativos de los valores de ALT o AST, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Jinarc y repetir los análisis, lo que incluye la obtención, tan pronto como sea posible (idealmente en un plazo de 48 a 72 horas) de los valores de ALT, AST, BT y fosfatasa alcalina (FA). Los análisis se deben seguir realizando con una mayor frecuencia hasta que se resuelvan o estabilicen los síntomas/signos/análíticas, momento en el cual se puede reiniciar el tratamiento con Jinarc.

La práctica clínica actual sugiere que se debe interrumpir el tratamiento con Jinarc una vez se confirme el aumento o alteración sostenida de las concentraciones de transaminasas, e interrumpirse definitivamente en caso de producirse aumentos significativos y/o si persisten los síntomas clínicos de daño hepático.

Las directrices recomendadas para la interrupción permanente son:

- ALT o AST > 8 veces el LSN
- ALT o AST > 5 veces el LSN durante más de 2 semanas
- ALT o AST > 3 veces el LSN y BT > 2 veces el LSN o el Cociente Normalizado Internacional (INR) > 1,5
- ALT o AST > 3 veces el LSN con síntomas persistentes de daño hepático indicados anteriormente.

Si los valores de ALT y AST se mantienen por debajo de tres veces el LSN, se puede continuar el tratamiento con Jinarc con precaución, manteniendo una supervisión frecuente con las mismas dosis o bien a dosis más bajas, ya que en algunos pacientes, las concentraciones de transaminasas parecen estabilizarse durante el tratamiento continuo.

Acceso a agua

Tolvaptán puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, como sed, poliuria, nicturia y polaquiuria (ver sección 4.8). Por consiguiente, los pacientes deben tener acceso a agua (o a otros líquidos acuosos) y deben ser capaces de beber estos líquidos en cantidad suficiente (ver sección 4.2). Con el fin de evitar sufrir una sed excesiva o deshidratación, se debe indicar a los pacientes que beban en abundancia agua u otros líquidos acuosos al primer signo de sed.

Además, los pacientes deben beber de 1 a 2 vasos de líquido antes de acostarse, con independencia de la sensación de sed que experimenten, y deben volver a beber tras cada micción nocturna.

Deshidratación

Se debe monitorizar la volemia en los pacientes tratados con tolvaptán, dado que este tratamiento puede dar lugar a una deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal. Se recomienda un control preciso del peso corporal. Una reducción progresiva del peso corporal podría ser un signo temprano de deshidratación progresiva. En caso de manifestarse una deshidratación, deberán tomarse las medidas adecuadas, incluyendo la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de tolvaptán así como el aumento de la ingesta de líquidos. Se debe tener especial cuidado en el caso de pacientes con afecciones que impidan una ingesta adecuada de líquidos o que corran un mayor riesgo de deshidratación, por ejemplo aquellos con vómitos o diarrea.

Obstrucción del flujo urinario

Hay que garantizar la excreción de orina. Los pacientes con una obstrucción parcial del flujo urinario, como por ejemplo los pacientes con hipertrofia de próstata o afectación de la micción, tienen un mayor riesgo de desarrollar retención aguda.

Equilibrio hídrico y electrolítico

Se debe supervisar en todos los pacientes el equilibrio hídrico y electrolítico. La administración de tolvaptán induce acuarexis copiosas y puede causar deshidratación, además de aumentar la concentración sérica de sodio (ver sección 4.8), por lo que está contraindicada en pacientes con hipernatremia (ver sección 4.3). Se tienen que evaluar los valores de creatinina sérica y de electrolitos así como los síntomas de desequilibrio electrolítico (p. ej., mareo, desmayo, palpitaciones, confusión, debilidad, inestabilidad de la marcha, hiperreflexia, convulsiones o coma) antes y después de iniciar el tratamiento con tolvaptán, para poder detectar una posible deshidratación.

Durante el tratamiento a largo plazo, se tienen que monitorizar los electrolitos al menos cada tres meses.

Anomalías en la concentración sérica de sodio

Se debe corregir cualquier anomalía relativa al sodio (hiponatremia o hipernatremia) antes de iniciar el tratamiento con tolvaptán.

Anafilaxia

En la experiencia posterior a la comercialización se han notificado casos muy raros de anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico y exantema generalizado) tras la administración de tolvaptán. Este tipo de reacción se manifestó tras la primera administración de tolvaptán. Se debe vigilar a los pacientes de manera cuidadosa durante el tratamiento. Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas a benzazepina o derivados de benzazepina (p. ej., benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina) puede tener riesgo de reacción de hipersensibilidad a tolvaptán (ver sección 4.3).

En caso de que se produjera una reacción anafiláctica o cualquier otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir de forma inmediata la administración de tolvaptán e iniciar un tratamiento adecuado. Dado que la hipersensibilidad es una contraindicación (ver sección 4.3), no se debe reiniciar nunca el tratamiento tras una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave.

Diabetes mellitus

Los pacientes diabéticos con una concentración elevada de glucosa en sangre (p. ej., más de 300 mg/dl) pueden presentar pseudohiponatremia. Se debe descartar esta afección antes de iniciar y el tratamiento con tolvaptán y durante el mismo.

Tolvaptán puede causar hiperglucemia (ver sección 4.8). Por consiguiente, se debe tratar con precaución a los pacientes diabéticos que estén tomando tolvaptán. Esto se aplica en particular a los pacientes con diabetes de tipo II no adecuadamente controlada.

Aumento de la concentración de ácido úrico

La disminución del aclaramiento del ácido úrico por el riñón es un efecto conocido de tolvaptán. En un estudio doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con PQRAD, se observaron valores elevados de ácido úrico de potencial significación clínica (mayores de 10 mg/dl) en una mayor proporción de pacientes tratados con tolvaptán (6,2 %) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (1,7 %). La reacción adversa gota se notificó con más frecuencia en los pacientes tratados con tolvaptán (28/961, 2,9 %) que en los pacientes que recibieron el placebo (7/483, 1,4 %). Además, en el ensayo a doble ciego y controlado con placebo se observó un mayor uso de alopurinol y otros medicamentos empleados para tratar la gota. Los efectos sobre la concentración sérica de ácido úrico son atribuibles a los cambios hemodinámicos renales reversibles que se producen como respuesta a los efectos de tolvaptán sobre la osmolalidad urinaria y pueden ser clínicamente relevantes. Sin embargo, en el estudio doble ciego controlado con placebo, los acontecimientos aumento de la concentración de ácido úrico y/o gota no fueron graves, ni causaron la interrupción del tratamiento. Se debe medir las concentraciones de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con Jinarc y, a lo largo de éste, en función de los síntomas.

Efecto de tolvaptán sobre la tasa de filtración glomerular (TFG)

Se ha observado una reducción reversible de la TFG en los ensayos sobre PQRAD, al inicio del tratamiento con tolvaptán.

Enfermedad renal crónica

Los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de Jinarc en pacientes con ERC en estadio 4 tardío (TFGe < 25 ml/min/1,73 m²) son limitados. No se dispone de datos en pacientes con ERC en estadio 5. Se debe interrumpir el tratamiento con tolvaptán si la insuficiencia renal progresa a ERC en estadio 5.

Lactosa

Jinarc contiene lactosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, alactasia total o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de tolvaptán

Inhibidores del CYP3A

El uso concomitante de medicamentos inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacino, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamilo) o inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina) aumenta la exposición al tolvaptán.

La administración concomitante de tolvaptán y ketoconazol dio como resultado un aumento del 440 % en el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática en función del tiempo y un aumento del 248 % en la concentración plasmática máxima observada (C_{máx}) de tolvaptán.

La administración concomitante de tolvaptán y fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A, dio como resultado un aumento de entre el 200 % y el 80 % en el AUC y la C_{máx} de tolvaptán, respectivamente.

La administración concomitante de tolvaptán junto con zumo de pomelo, un inhibidor del CYP3A entre moderado y potente, dobló el pico de las concentraciones ($C_{\max}$) de tolvaptán.

Se recomienda reducir la dosis de tolvaptán en los pacientes que estén siendo tratados con inhibidores entre moderados y potentes del CYP3A (ver sección 4.2). Los pacientes que reciban inhibidores moderados o potentes del CYP3A deben ser tratados con precaución, especialmente si los inhibidores se toman más de una vez al día.

Inductores del CYP3A

El uso concomitante de medicamentos inductores potentes del CYP3A (p. ej., rifampicina) disminuirá la exposición al tolvaptán así como su eficacia. La administración de tolvaptán junto con rifampicina reduce la $C_{\max}$ y el AUC de tolvaptán en torno al 85 %. Por consiguiente, se debe evitar administrar de forma concomitante tolvaptán con inductores potentes del CYP3A (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamacepina e hipérico o hierba de San Juan).

Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio

No se dispone de experiencia de ensayos clínicos controlados sobre el uso concomitante de tolvaptán y solución hipertónica de cloruro sódico, formulaciones orales de sodio y medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio. Los medicamentos con un contenido elevado de sodio como los analgésicos efervescentes y determinados tratamientos para la dispepsia, también pueden aumentar la concentración sérica de sodio. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de tolvaptán junto con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio, ya que puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar hipernatremia (ver sección 4.4).

Diuréticos

El uso de tolvaptán en combinación con diuréticos para el tratamiento de pacientes con PQRAD no ha sido ampliamente estudiado; si bien no parece haber un efecto sinérgico o aditivo en el uso concomitante de tolvaptán con diuréticos del asa y tiazídicos, cada clase de agente tiene el potencial de dar lugar a deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal. En caso de manifestarse deshidratación o disfunción renal, se deben tomar las medidas adecuadas, lo que puede incluir la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de tolvaptán y/o diuréticos así como de aumentar la ingesta de líquidos. Se debe evaluar y tratar otras posibles causas de disfunción renal o deshidratación.

Efecto de tolvaptán sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos del CYP3A

En sujetos sanos, el tolvaptán, un sustrato del CYP3A, no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de otros sustratos del CYP3A (p. ej., la warfarina o la amiodarona). Tolvaptán incrementó las concentraciones plasmáticas de lovastatina entre un 1,3 y un 1,5. Si bien este aumento no tiene relevancia clínica, indica que tolvaptán puede potencialmente aumentar la exposición a sustratos del CYP3A4.

Sustratos de transportador

Sustratos de la glucoproteína P: Los estudios *in vitro* indican que tolvaptán es un sustrato y un inhibidor competitivo de la glucoproteína P (P-gp). Las concentraciones de digoxina en estado estacionario aumentaron (1,3 veces la concentración plasmática máxima observada [$C_{\max}$] y 1,2 veces el área bajo la curva de la concentración plasmática en relación con el tiempo a lo largo del intervalo posológico [AUC_t]) al administrarse de forma conjunta con dosis diarias múltiples de 60 mg de tolvaptán. Por consiguiente, los pacientes tratados con digoxina o con otros sustratos de la glicoproteína P de índice terapéutico estrecho (p. ej., dabigatrán) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados para detectar efectos excesivos durante el tratamiento con tolvaptán.

OATP1B1/OAT3/BCRP y OCT1: Los estudios *in vitro* indican que tolvaptán o su metabolito oxobutírico pueden tener el potencial de inhibir los transportadores OATP1B1, OAT3, BCRP y OCT1. La administración concomitante de tolvaptán (90 mg) con rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BCRP, aumentó la $C_{\max}$ y el AUC_t de la rosuvastatina en un 54 % y 69 %, respectivamente. Si se administran

concomitantemente sustratos de la BCRP (p. ej., sulfasalazina) con tolvaptán, los pacientes deben ser tratados con precaución y evaluados para detectar efectos excesivos de estos medicamentos. La administración de rosuvastatina (sustrato de OATP1B1) o furosemida (sustrato de OAT3) a sujetos sanos con concentraciones plasmáticas elevadas del metabolito del ácido oxobutírico (inhibidor de OATP1B1 y OAT3) no alteró significativamente la farmacocinética de la rosuvastatina o la furosemida. Las estatinas utilizadas habitualmente en el ensayo fundamental de fase III de tolvaptán (p. ej., rosuvastatina y pitavastatina) son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3, sin embargo, no se observaron diferencias en el perfil de acontecimientos adversos durante el ensayo fundamental de fase III de tolvaptán en la PQRAD. Si se administran concomitantemente sustratos de OCT1 (p. ej., metformina) con tolvaptán, los pacientes deben ser tratados con precaución y evaluados para detectar efectos excesivos de estos medicamentos.

Fármaco(s) antihipertensivo(s) diurético(s) o no diurético(s)

En los ensayos en pacientes con PQRAD, no se midió de forma rutinaria la tensión arterial en bipedestación. Por tanto, no se puede excluir el riesgo de hipotensión ortostática/postural debido a la interacción farmacodinámica con tolvaptán.

Administración concomitante con análogos de la vasopresina

Además de su efecto acuarético renal, tolvaptán es capaz de bloquear los receptores V2 de la vasopresina vascular que participan en la liberación de factores de coagulación (p. ej., factor de von Willebrand) de las células endoteliales. Por consiguiente, el efecto de los análogos de la vasopresina, como la desmopresina, se puede atenuar en pacientes que usen estos análogos para prevenir o controlar hemorragias, administrados de forma conjunta con tolvaptán. No se recomienda la administración de Jinarc con análogos de la vasopresina.

Tabaquismo y alcohol

Los datos relativos a los antecedentes de consumo de alcohol o tabaco en ensayos clínicos con pacientes con PQRAD son demasiado limitados para determinar posibles interacciones del tabaco o el alcohol con la seguridad y la eficacia del tratamiento de la PQRAD con tolvaptán.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de tolvaptán en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Jinarc en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Jinarc está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si tolvaptán se excreta en la leche materna. En estudios en ratas se ha observado excreción de tolvaptán en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Jinarc está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

En estudios en animales se han observado efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Jinarc sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es pequeña. Al conducir y utilizar máquinas se tiene que tener en cuenta que, de manera ocasional, puede causar mareo, astenia o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas predecibles desde el punto de vista farmacodinámico y notificadas con mayor frecuencia son sed, poliuria, nicturia y polaquiuria, que tuvieron lugar respectivamente en el 55 %, el 38 %, el 29 % y el 23 % de los pacientes. Además, tolvaptán se ha asociado a elevaciones idiosincrásicas de las concentraciones sanguíneas de alanina transaminasa (ALT; 4,4 %) y de aspartato transaminasa (AST; 3,1 %), con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total (BT; 0,2 %).

Tabla de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas medicamentosas (RAM) asociadas con el tratamiento con tolvaptán aparecen en la tabla siguiente. Esta tabla está basada en reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos y/o la utilización poscomercialización.

Todas las RAM están incluidas según el sistema de clasificación de órganos, frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el uso después de la comercialización no puede ser determinada, ya que se derivan de notificaciones espontáneas. Por lo tanto, la frecuencia de estas reacciones adversas se califica como “no conocida”.

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico, erupción generalizada
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Polidipsia	Deshidratación, hipernatremia, apetito disminuido, hiperuricemia, hiperglucemia, gota		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo	Disgeusia, síncope		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, boca seca	Dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico		
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal		Insuficiencia hepática aguda ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Piel seca, erupción, prurito, urticaria		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, espasmos musculares, mialgia		
Trastornos renales y urinarios	Nicturia, polaquiuria, poliuria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, sed	Astenia		
Exploraciones complementarias		Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, peso disminuido, peso aumentado	Bilirrubina elevada	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada

¹ observado en la supervisión posterior a la comercialización de tolvaptán en PQRAD. Fue necesario un trasplante de hígado.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Resultados analíticos

Se observó una elevación ($> 3 \times$ límite superior de la normalidad [LSN]) de la ALT en el 4,4 % (42/958) de los pacientes tratados con tolvaptán y en el 1,0 % (5/484) de los pacientes con placebo, al tiempo que se observó una elevación ($> 3 \times$ LSN) de la AST en el 3,1 % (30/958) de los pacientes tratados con tolvaptán y el 0,8 % (4/484) de los pacientes con placebo en un ensayo con doble enmascaramiento, controlado por placebo en pacientes con PQRAD. Dos (2/957, 0,2 %) de estos pacientes tratados con tolvaptán, así como un tercer paciente de un ensayo de ampliación abierto, mostraron aumentos en las enzimas hepáticas ($> 3 \times$ LSN) con elevaciones concomitantes en BT ($> 2 \times$ LSN).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos realizados con sujetos sanos se han tolerado bien dosis únicas orales de hasta 480 mg (4 veces la dosis diaria máxima recomendada) y dosis múltiples de hasta 300 mg administrados una vez al día durante 5 días. No existe ningún antídoto específico para la intoxicación por tolvaptán. Puede preverse que los signos y síntomas de una sobredosis aguda sean los de un efecto farmacológico excesivo: aumento de la concentración sérica de sodio, poliuria, sed y deshidratación/hipovolemia.

No se observó mortalidad en ratas o perros tras dosis únicas orales de 2.000 mg/kg (dosis máxima viable). Una dosis única de 2.000 mg/kg resultó letal en ratones, y los síntomas de toxicidad en los ratones afectados incluyeron un aumento de la actividad locomotora, marcha tambaleante, temblor e hipotermia.

En caso de sospecha de sobredosis en pacientes se recomienda medir las constantes vitales, las concentraciones de electrolitos, realizar un ECG y medir el volumen de líquidos. La restitución adecuada de agua y/o electrolitos se debe mantener hasta que disminuya la acuarexis. La diálisis puede no resultar eficaz para eliminar el tolvaptán debido a la elevada afinidad de éste por las proteínas plasmáticas humanas (> 98 %).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Diuréticos, antagonistas de la vasopresina; código ATC: C03XA01.

Mecanismo de acción

Tolvaptán es un antagonista de la vasopresina que bloquea específicamente la unión de la vasopresina arginina (AVP) a los receptores V2 en las porciones distales de la nefrona. La afinidad de tolvaptán por el receptor V2 humano es 1,8 veces superior a la de la AVP nativa.

Efectos farmacodinámicos

Se han determinado los efectos farmacodinámicos de tolvaptán en sujetos sanos y en sujetos con PQRAD en estadio 1 a 4 de ERC. Los efectos del aclaramiento de agua libre y del volumen de orina resultan evidentes en todos los estadios de la ERC, observándose efectos absolutos más reducidos en los estadios posteriores, lo que es coherente con la disminución del número de nefronas totalmente funcionales. Las reducciones agudas en el volumen renal total medio se observaron también al cabo de 3 semanas de tratamiento, en todos los estadios de ERC, desde -4,6 % en la ERC en estadio 1 hasta -1,9 % en la ERC en estadio 4.

Eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de desarrollo de los comprimidos de tolvaptán para el tratamiento de la PQRAD se centró principalmente en un ensayo clínico pivotal único, en varios países, en fase 3, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se comparó la seguridad y la eficacia a largo plazo de regímenes de dosis orales divididas de tolvaptán (ajustadas entre 60 mg/día y 120 mg/día), en comparación con placebo, en 1.445 sujetos adultos con PQRAD.

En total se han llevado a cabo 14 ensayos clínicos con tolvaptán a escala mundial, como apoyo a la indicación para PQRAD, incluidos 8 ensayos en Estados Unidos, 1 en los Países Bajos, 3 en Japón, 1 en Corea y el ensayo pivotal multinacional en fase 3.

El ensayo pivotal en fase 3 (TEMPO 3:4, 156-04-251) incluyó a sujetos de 129 centros de América, Japón, Europa y otros países. El objetivo principal de este ensayo era evaluar la eficacia a largo plazo de tolvaptán en pacientes con PQRAD, a partir de la tasa de cambio (normalizada como porcentaje: %) del volumen renal total (VRT) de los pacientes tratados con tolvaptán frente a los tratados con placebo. En este ensayo, un total de 1.445 pacientes adultos (entre 18 años y 50 años de edad), con signos de PQRAD precoz y de progresión rápida (que cumplía los criterios modificados de Ravine, con un VRT ≥ 750 ml, un aclaramiento de creatinina estimado ≥ 60 ml/min) fueron distribuidos aleatoriamente, en una proporción 2:1, a un grupo de tratamiento con tolvaptán o placebo. Los pacientes recibieron tratamiento durante un máximo de 3 años.

Los grupos de tratamiento con tolvaptán (n = 961) y placebo (n = 484) estaban bien equilibrados en cuanto al sexo y edad, con un promedio de edad de 39 años. Los criterios de inclusión permitían la identificación de pacientes que presentaban al inicio signos de progresión temprana de la enfermedad. Al inicio, los pacientes presentaban una media de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de 82 ml/min/1,73 m² (Enfermedad Renal Crónica – Colaboración Epidemiológica; NC-EPI), y un 79 % de ellos presentaban hipertensión y un VRT medio de 1.692 ml (ajustado para altura de 972 ml/m). Aproximadamente el 35 % de los sujetos presentaban ERC en estadio 1, el 48 % presentaban ERC en estadio 2 y el 17 % presentaban ERC en estadio 3 (TFGe_{NC-EPI}). Si bien estos criterios resultaron útiles para ampliar la población del estudio con pacientes progresores rápidos, los análisis por subgrupos basados en criterios de estratificación (edad, VRT, TFG, albuminuria, hipertensión) indicaron que la presencia de tales factores de riesgo a edades más bajas constituye un factor predictivo de progresión rápida de la enfermedad.

Los resultados de la variable principal, la tasa de cambio del VRT en los sujetos asignados aleatoriamente al tratamiento con tolvaptán (normalizados como porcentaje: %) respecto a la tasa de cambio en los sujetos asignados aleatoriamente al placebo, fueron muy significativos desde el punto de vista estadístico. La tasa de aumento del VRT a lo largo de un periodo de 3 años fue significativamente menor en los sujetos tratados con tolvaptán que en los sujetos tratados con placebo: 2,80 % anual frente al 5,51 % anual respectivamente (media geométrica 0,974; IC del 95 % 0,969 a 0,980; p < 0,0001).

Las variables secundarias previamente especificadas se evaluaron de manera secuencial. La principal variable secundaria compuesta (progresión de la PQRAD) fue el tiempo hasta la manifestación de múltiples acontecimientos de progresión clínica de:

- 1) Empeoramiento de la función renal (definido como reducción persistente [reproducida durante un mínimo de 2 semanas] del 25 % en la creatinina sérica recíproca durante el tratamiento [desde el fin del ajuste hasta la última visita durante el tratamiento]).
- 2) Dolor renal médicamente significativo (definido como dolor que requiera la prescripción de una baja laboral, la administración de analgésicos, narcóticos y antinociceptivos, intervenciones radiológicas o quirúrgicas).
- 3) Empeoramiento de la hipertensión.
- 4) Empeoramiento de la albuminuria.

La tasa relativa de acontecimientos relacionados con la PQRAD disminuyó en un 13,5 % en los pacientes tratados con tolvaptán (cociente de riesgos instantáneos, 0,87; IC del 95 %: 0,78 a 0,97); p = 0,0095).

El resultado de la principal variable secundaria compuesta se atribuye principalmente a los efectos sobre el empeoramiento de la función renal y al dolor renal médicamente significativo. Los acontecimientos relacionados con la función renal fueron un 61,4 % menos probables con el tolvaptán en comparación con placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,39; IC del 95 %, 0,26 a 0,57; p nominal < 0,0001), mientras que los acontecimientos dolor renal fueron un 35,8 % menos probables en los pacientes tratados con tolvaptán (cociente de riesgos instantáneos, 0,64; IC del 95 %: 0,47 a 0,89; p nominal = 0,007). En contraste, no se observó ningún efecto del tolvaptán sobre la progresión de la hipertensión o la albuminuria.

TEMPO 4:4 es un estudio abierto de prolongación, en el que participaron 871 pacientes que habían completado el estudio TEMPO 3:4 en 106 centros de 13 países. En dicho ensayo se evaluaron los

efectos de tolvaptán en la seguridad, el VRT y la TFGe de los pacientes que reciben un tratamiento activo durante 5 años (tratamiento precoz), en comparación con los pacientes tratados con placebo durante 3 años y, a continuación, con un tratamiento activo de 2 años de duración (tratamiento aplazado).

En la variable principal del VRT no se observó una diferencia en el cambio (-1,7 %) durante los 5 años de tratamiento entre los pacientes que recibieron un tratamiento precoz y los que recibieron un tratamiento aplazado en el umbral preestablecido de significación estadística ($p = 0,3580$). Se disminuyó la trayectoria de aumento del VRT de ambos grupos, en comparación con el placebo durante los primeros 3 años, lo cual indica que el beneficio fue similar tanto en los pacientes tratados con tolvaptán de forma precoz como retardada.

Una variable secundaria para analizar la persistencia de los efectos positivos sobre la función renal indicó que la TFGe observada al término del ensayo pivotal TEMPO 3:4 (3,01 a 3,34 ml/min/1,73 m² en las visitas de seguimiento 1 y 2) podría conservarse durante la fase de tratamiento en abierto. Dicha diferencia persistió en el análisis de un modelo mixto para medidas repetidas (*Mixed effect Model Repeat Measurement*, MMRM) predefinido (3,15 ml/min/1,73 m², IC del 95 % 1,462 a 4,836, $p = 0,0003$) y en los análisis de sensibilidad en los que se extrapolaron los datos relativos al TFGe inicial (2,64 ml/min/1,73 m², IC del 95 % 0,672 a 4,603, $p = 0,0086$). De estos datos se desprende que tolvaptán es capaz de ralentizar la tasa de deterioro de la función renal, y que dichos beneficios persisten a lo largo del tratamiento.

Actualmente no se dispone de datos a largo plazo que indiquen si el tratamiento prolongado con tolvaptán sigue ralentizando la tasa de deterioro de la función renal y si afecta a los desenlaces clínicos de la PQRAD, incluyendo la demora de la manifestación de la enfermedad renal terminal. El genotipado de los genes *PKD1* y *PKD2* se llevó a cabo en la mayoría de pacientes que se incorporaron al estudio abierto de prolongación (TEMPO 4:4), si bien no se conocen aún los resultados.

Tras un período adicional de dos años de tratamiento con tolvaptán, dando lugar a un total de 5 años de tratamiento con dicho fármaco, no se detectaron nuevas señales de alerta sobre problemas de seguridad.

El ensayo de fase III, multicéntrico, internacional, con retirada aleatorizada, controlado con placebo, con enmascaramiento doble 156-13-210 comparó la eficacia y seguridad de tolvaptán (de 45 mg/día a 120 mg/día) respecto al placebo en pacientes capaces de tolerar tolvaptán durante un periodo de ajuste y de adaptación de cinco semanas con tolvaptán. En el ensayo se utilizó un diseño de retirada aleatorizada, para enriquecerlo en cuanto a los pacientes que fueron capaces de tolerar tolvaptán durante un periodo de prealeatorización con enmascaramiento simple de 5 semanas consistente en un periodo de ajuste de dosis de 2 semanas y un período de preinclusión de 3 semanas. El diseño se utilizó para minimizar el impacto de la interrupción temprana y la falta de datos en los criterios de valoración final del ensayo.

Un total de 1.370 pacientes (entre 18 y 65 años de edad) con ERC con una TFGe entre 25 y 65 ml/min/1,73 m² si es menor de 56 años; o TFGe entre 25 y 44 ml/min/1,73 m², más una disminución de la TFGe >2,0 ml/min/1,73 m²/año si tenían entre 56 y 65 años de edad, fueron asignados al azar a recibir tolvaptán ($n = 683$) o placebo ($n = 687$) y fueron tratados durante un periodo de 12 meses.

Para los sujetos asignados al azar, en la basal, la TFGe promedio fue 41 ml/min/1,73 m² (ERC-EPI) y el VRT histórico, disponible en 318 (23 %) de los sujetos, fue en promedio 2.026 ml. Aproximadamente un 5 %, un 75 % y un 20 % tenían una TFGe de 60 ml/min/1,73 m² o mayor (ERC estadio 2), o menor que 60 y mayor que 30 ml/min/1,73 m² (ERC estadio 3) o menor que 30 pero mayor que 15 ml/min/1,73 m² (ERC estadio 4), respectivamente. La ERC en estadio 3 se puede subdividir más allá en el estadio 3a 30 %, (TFGe 45 ml/min/1,73 m² hasta menor que 60 ml/min/1,73 m²) y el estadio 3b 45 %, (TFGe entre 30 y 45 ml/min/1,73 m²).

La variable principal del ensayo fue el cambio en la TFG_e desde los niveles iniciales previos al tratamiento hasta la evaluación posterior al tratamiento. En pacientes tratados con tolvaptán, la reducción de la TFG_e fue significativamente menor que en pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$). La diferencia de tratamiento en cuanto al cambio de la TFG_e observada en este ensayo es de 1,27 ml/min/1,73 m², lo cual representa una reducción del 35 % en la media LS de cambio en la TFG_e de -2,34 ml/min/1,73 m² en el grupo de tolvaptán en relación a -3,61 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo, observado en el transcurso de un año. La variable secundaria clave fue una comparación de la eficacia del tratamiento con tolvaptán frente a placebo en cuanto a la reducción de la disminución de la pendiente anualizada de la TFG_e en todos los puntos temporales medidos en el ensayo. Estos datos también mostraron un beneficio significativo con tolvaptán frente a placebo ($p < 0,0001$).

El análisis por subgrupos de las variables principal y secundarias por estadio de ERC encontró efectos de tratamiento similares y sistemáticos en relación con el placebo para sujetos en los estadios 2, 3a, 3b y estadio 4 temprano (TFG_e de 25 a 29 ml/min/1,73 m²) en el inicio.

Un análisis de subgrupos preespecificados sugirió que tolvaptán tuvo menos efecto en pacientes mayores de 55 años, un pequeño subgrupo con una tasa notablemente más baja de disminución de la TFG_e.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tolvaptán en uno o más subgrupos de población pediátrica con poliquistosis renal (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, tolvaptán se absorbe rápidamente, observándose el pico de las concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta del tolvaptán es de aproximadamente el 56 %. La coadministración de tolvaptán junto con una comida con alto contenido en grasas aumentó las concentraciones máximas de tolvaptán hasta incluso duplicarlas, si bien no se observaron cambios en el AUC. Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, la dosis matutina se debe tomar en ayunas con el fin de reducir al mínimo el riesgo innecesario de aumentar la exposición máxima (ver sección 4.2).

Distribución

Tras dosis orales únicas de ≥ 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas parecen estabilizarse, posiblemente debido a la saturación de la absorción. Tolvaptán se fija de manera reversible (98 %) a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Tolvaptán es ampliamente metabolizado en el hígado, prácticamente en exclusiva por el CYP3A. Tolvaptán es un sustrato débil del CYP3A y no parece tener actividad inhibitoria. Los estudios *in vitro* indicaron que tolvaptán no tiene ninguna actividad inhibitoria del CYP3A. Se han identificado catorce metabolitos en el plasma, la orina y las heces; todos menos uno de ellos también fueron metabolizados por el CYP3A. El metabolito ácido oxobutírico es el único presente con una concentración mayor del 10 % de la radioactividad plasmática total; todos los demás metabolitos están presentes a concentraciones más bajas que el tolvaptán. Los metabolitos de tolvaptán contribuyen entre poco y nada al efecto farmacológico de tolvaptán; todos los metabolitos presentan una actividad antagonista entre nula y débil respecto a los receptores V2 humanos, en comparación con tolvaptán. La semivida

de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas y se alcanza el estado estacionario de las concentraciones de tolvaptán tras la primera dosis.

Eliminación

Menos del 1 % del principio activo intacto se excreta inalterado en la orina. Los experimentos con tolvaptán marcado radioactivamente mostraron que se recuperó el 40 % de la radioactividad en la orina y el 59 % en las heces, mientras que tolvaptán inalterado representó el 32 % de la radioactividad. Tolvaptán es únicamente un componente menor del plasma (3 %).

Linealidad/no linealidad

Después de dosis orales únicas, los valores de la C_{max} resultan menores que los aumentos proporcionales de dosis de 30 mg a 240 mg y después presentan una concentración estable con dosis de entre 240 mg y 480 mg, la AUC aumenta linealmente.

Tras la administración de varias dosis diarias de 300 mg, la exposición a tolvaptán solo aumentó 6,4 veces en comparación con una dosis de 30 mg. En el caso de los regímenes con dosis dividida de 30 mg/día, 60 mg/día y 120 mg/día en pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante, la exposición (AUC) a tolvaptán aumenta linealmente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad

El aclaramiento de tolvaptán no se ve afectado significativamente por la edad.

Insuficiencia hepática

Se ha investigado el efecto de una función hepática leve o moderadamente disminuida (clases A y B en la escala Child-Pugh) sobre la farmacocinética de tolvaptán en 87 pacientes con hepatopatías de orígenes diversos. No se han observado cambios clínicamente significativos en el aclaramiento de las dosis entre 5 mg y 60 mg. Se dispone de información muy limitada sobre el caso de los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C en la escala Child-Pugh).

En un análisis farmacocinético de la población en pacientes con edema hepático, las AUC de tolvaptán en pacientes con una insuficiencia hepática grave (clase C en la escala Child-Pugh) y leve o moderada (clases A y B en la escala Child-Pugh) fueron 3,1 veces y 2,3 veces más elevadas que en los sujetos sanos.

Insuficiencia renal

En un análisis farmacocinético de la población de pacientes con poliquistosis renal autosómica dominante, las concentraciones de tolvaptán aumentaron, en comparación con los sujetos sanos, a medida que la función renal se situó por debajo de una TFG_e de 60 ml/min/1,73 m². Se asoció una reducción de TFG_e_{ERC-EPI} de 72,2 a 9,79 (ml/min/1,73 m²) a una reducción del 32 % en el aclaramiento corporal total.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

Se observó teratogenia en conejos tratados con 1.000 mg/kg/día (2,6 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos de 120 mg/día). No se observaron efectos teratogénicos en conejos tratados con 300 mg/kg/día (1,2 veces la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos de 120 mg/día).

En un estudio perinatal y postnatal en ratas, se observó una osificación tardía y un menor peso de las crías con la dosis elevada de 1.000 mg/kg/día.

Dos estudios de la fertilidad en ratas detectaron efectos sobre la generación parental (reducción del consumo de alimentos e incremento del peso, salivación), pero tolvaptán no afectó al comportamiento reproductivo de los machos ni afectó a los fetos. En el caso de las hembras, se observaron ciclos menstruales anómalos en ambos estudios.

El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en el caso de la reproducción en las hembras (100 mg/kg/día) fue unas 4,4 veces superior al de la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos de 120 mg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa
Monohidrato de lactosa
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Laca aluminica de carmín de índigo

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jinarc 15 mg comprimidos

7 o 28 comprimidos en blíster de PVC/lámina de aluminio

Jinarc 30 mg comprimidos

7 o 28 comprimidos en blíster de PVC/lámina de aluminio

Jinarc 15 mg comprimidos + Jinarc 45 mg comprimidos

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 15 mg y

7 comprimidos de 45 mg

28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 15 mg y

7 comprimidos de 45 mg

56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 15 mg y

7 comprimidos de 45 mg

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con

7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg

28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con

7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg

56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con

7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 60 mg comprimidos

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y

7 comprimidos de 60 mg

28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y

7 comprimidos de 60 mg

56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y

7 comprimidos de 60 mg

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg

28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg

56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 90 mg comprimidos

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y

7 comprimidos de 90 mg

28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y

7 comprimidos de 90 mg

56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y

7 comprimidos de 90 mg

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg

28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg

56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jinarc 15 mg comprimidos

EU/1/15/1000/001-002 (blíster)

Jinarc 30 mg comprimidos

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

Jinarc 15 mg comprimidos + Jinarc 45 mg comprimidos

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

EU/1/15/1000/014-016 (blister en caja con estuche de blister)

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 60 mg comprimidos

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

EU/1/15/1000/017-019 (blister en caja con estuche de blister)

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 90 mg comprimidos

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

EU/1/15/1000/020-022 (blister en caja con estuche de blister)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27 de mayo de 2015

Fecha de la última renovación: 3 de abril de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Jinarc en cada Estado miembro, el TAC acordará el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación y las modalidades de distribución a cada Autoridad Nacional Competente. El TAC se asegurará de que todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera que prescriban y/o usen JINARC tengan acceso/reciban el siguiente paquete informativo:

- Material informativo para el médico
- Paquete informativo para el paciente

El programa informativo tiene como objetivo garantizar que se conozca el riesgo potencial de hepatotoxicidad y ofrecer orientación sobre cómo gestionar este riesgo y sobre la importancia de la prevención del embarazo antes de iniciar y durante el tratamiento con Jinarc.

El material informativo del médico debe incluir:

- El resumen de las características del producto
- Material informativo para profesionales sanitarios

El material informativo para profesionales sanitarios debe incluir los siguientes elementos fundamentales:

- El riesgo de hepatotoxicidad asociado al uso de Jinarc.
- La importancia de la prevención del embarazo, antes y durante el tratamiento con Jinarc.

El paquete de información para el paciente debería incluir:

- El folleto de información para el paciente.
- Material informativo para el paciente/cuidador.
- Una tarjeta de información para el paciente.

El material informativo para el paciente/cuidador debería incluir los siguientes mensajes fundamentales:

- El riesgo de hepatotoxicidad asociado al uso de Jinarc.
- La importancia de la prevención del embarazo, antes y durante el tratamiento con Jinarc.

La tarjeta de información para el paciente debe incluir los siguientes mensajes fundamentales:

- Signos o síntomas de toxicidad hepática y de deshidratación grave.
- Recomendación en caso de que se manifiesten tales síntomas.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS) para investigar los riesgos de: • Hepatotoxicidad asociada con el uso de Jinarc. Además, el estudio también debe ofrecer información sobre: • Resultados del embarazo en pacientes tratadas con Jinarc. • Patrones de uso del fármaco, especialmente en lo que respecta al uso extraoficial y al uso en pacientes de más de 50 años de edad. • RAM asociadas al uso a largo plazo de Jinarc. El informe final del estudio se debe presentar en:	1 ^{er} trimestre de 2025

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Jinarc 15 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

7 comprimidos

28 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jinarc 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 15 mg comprimidos

tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Jinarc 30 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

7 comprimidos

28 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jinarc 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 15 mg comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 15 mg contiene 15 mg de tolvaptán.

Cada comprimido de 45 mg contiene 45 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Cada envase de 14 comprimidos contiene:

7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg

Cada envase de 28 comprimidos contiene:

14 comprimidos de 15 mg y 14 comprimidos de 45 mg

Cada envase de 56 comprimidos contiene:

28 comprimidos de 15 mg y 28 comprimidos de 45 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1000/005 (14 comprimidos; $7 \times 15 \text{ mg} + 7 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/006 (28 comprimidos; $14 \times 15 \text{ mg} + 14 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/007 (56 comprimidos; $28 \times 15 \text{ mg} + 28 \times 45 \text{ mg}$)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 15 mg comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos

tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

✱
C

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (blísteres en caja con estuche de blíster)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 15 mg comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 15 mg contiene 15 mg de tolvaptán.

Cada comprimido de 45 mg contiene 45 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Cada envase de 14 comprimidos contiene:

7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg en caja con estuche de blíster

Cada envase de 28 comprimidos contiene:

14 comprimidos de 15 mg y 14 comprimidos de 45 mg en caja con estuche de blíster

Cada envase de 56 comprimidos contiene:

28 comprimidos de 15 mg y 28 comprimidos de 45 mg en caja con estuche de blíster

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA CON ESTUCHE DE BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 15 mg comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 15 mg contiene 15 mg de tolvaptán.

Cada comprimido de 45 mg contiene 45 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Cada envase de 14 comprimidos contiene:

7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg

Cada envase de 28 comprimidos contiene:

14 comprimidos de 15 mg y 14 comprimidos de 45 mg

Cada envase de 56 comprimidos contiene:

28 comprimidos de 15 mg y 28 comprimidos de 45 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1000/014 (14 comprimidos; $7 \times 15 \text{ mg} + 7 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/015 (28 comprimidos; $14 \times 15 \text{ mg} + 14 \times 45 \text{ mg}$)
EU/1/15/1000/016 (56 comprimidos; $28 \times 15 \text{ mg} + 28 \times 45 \text{ mg}$)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

✱
C

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 60 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 30 mg contiene 30 mg de tolvaptán.

Cada comprimido de 60 mg contiene 60 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Cada envase de 14 comprimidos contiene:

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg

Cada envase de 28 comprimidos contiene:

14 comprimidos de 30 mg y 14 comprimidos de 60 mg

Cada envase de 56 comprimidos contiene:

28 comprimidos de 30 mg y 28 comprimidos de 60 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 60 mg comprimidos

tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

✱
☾

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (blísteres en caja con estuche de blíster)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 60 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 30 mg contiene 30 mg de tolvaptán.

Cada comprimido de 60 mg contiene 60 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Cada envase de 14 comprimidos contiene:

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg en caja con estuche de blíster

Cada envase de 28 comprimidos contiene:

14 comprimidos de 30 mg y 14 comprimidos de 60 mg en caja con estuche de blíster

Cada envase de 56 comprimidos contiene:

28 comprimidos de 30 mg y 28 comprimidos de 60 mg en caja con estuche de blíster

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA CON ESTUCHE DE BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 60 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 30 mg contiene 30 mg de tolvaptán.

Cada comprimido de 60 mg contiene 60 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Cada envase de 14 comprimidos contiene:

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg

Cada envase de 28 comprimidos contiene:

14 comprimidos de 30 mg y 14 comprimidos de 60 mg

Cada envase de 56 comprimidos contiene:

28 comprimidos de 30 mg y 28 comprimidos de 60 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

✱
C

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 90 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 30 mg contiene 30 mg de tolvaptán.

Cada comprimido de 90 mg contiene 90 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Cada envase de 14 comprimidos contiene:

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg

Cada envase de 28 comprimidos contiene:

14 comprimidos de 30 mg y 14 comprimidos de 90 mg

Cada envase de 56 comprimidos contiene:

28 comprimidos de 30 mg y 28 comprimidos de 90 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 90 mg comprimidos

tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

✱
℄

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR (blísteres en caja con estuche de blíster)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 90 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 30 mg contiene 30 mg de tolvaptán.

Cada comprimido de 90 mg contiene 90 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Cada envase de 14 comprimidos contiene:

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg en caja con estuche de blíster

Cada envase de 28 comprimidos contiene:

14 comprimidos de 30 mg y 14 comprimidos de 90 mg en caja con estuche de blíster

Cada envase de 56 comprimidos contiene:

28 comprimidos de 30 mg y 28 comprimidos de 90 mg en caja con estuche de blíster

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA CON ESTUCHE DE BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 90 mg comprimidos

tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido de 30 mg contiene 30 mg de tolvaptán.

Cada comprimido de 90 mg contiene 90 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido

Cada envase de 14 comprimidos contiene:

7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg

Cada envase de 28 comprimidos contiene:

14 comprimidos de 30 mg y 14 comprimidos de 90 mg

Cada envase de 56 comprimidos contiene:

28 comprimidos de 30 mg y 28 comprimidos de 90 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

No masticar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

✱
C

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Jinarc 15 mg comprimidos
Jinarc 30 mg comprimidos
Jinarc 45 mg comprimidos
Jinarc 60 mg comprimidos
Jinarc 90 mg comprimidos
tolvaptán

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Jinarc y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jinarc
3. Cómo tomar Jinarc
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Jinarc
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Jinarc y para qué se utiliza

El principio activo de Jinarc es tolvaptán, que bloquea el efecto de la vasopresina, una hormona que participa en la formación de quistes en los riñones de los pacientes con PQRAD. Al bloquear el efecto de la vasopresina, Jinarc ralentiza el desarrollo de quistes renales en los pacientes con PQRAD, reduce los síntomas de la enfermedad y aumenta la producción de orina.

Jinarc es un medicamento que se utiliza para tratar una enfermedad conocida como «poliquistosis renal autosómica dominante» (PQRAD). Esta enfermedad da lugar al desarrollo de quistes rellenos de líquido en los riñones, lo que causa presión sobre los tejidos circundantes y reduce la función renal, llegando incluso a la insuficiencia renal. Jinarc se usa para tratar la PQRAD en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 1 a 4 con signos de progresión rápida de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Jinarc

No tome Jinarc

- Si es alérgico a tolvaptán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) o si es alérgico a la benzazepina o los derivados de la benzazepina (por ejemplo, benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina).
- Si se le ha dicho que tiene unas concentraciones elevadas de enzimas hepáticas en la sangre y que esto impide que reciba tratamiento con tolvaptán.
- Si sus riñones no funcionan (no hay producción de orina).
- Si sufre un trastorno asociado a un volumen sanguíneo muy bajo (p. ej., deshidratación grave o hemorragia).
- Si tiene un trastorno que aumenta la cantidad de sodio en su sangre.

- Si no siente la sensación de sed.
- Si está embarazada.
- Si está dando el pecho.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Jinarc:

- Si sufre enfermedad hepática.
- Si no puede beber agua suficiente (ver «Beber una cantidad suficiente de agua» más adelante) o si tiene que limitar su ingesta de líquidos.
- Si tiene dificultades para orinar (p. ej., tamaño aumentado de la próstata).
- Si presenta una concentración sanguínea de sodio demasiado elevada o demasiado baja.
- Si ha sufrido en el pasado alguna reacción alérgica a benzazepina, tolvaptán u otros derivados de benzazepina (p. ej., benazepril, conivaptán, mesilato de fenoldopam o mirtazapina), o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en sección 6).
- Si tiene diabetes.
- Si se le ha indicado que tiene una concentración elevada de ácido úrico en la sangre (lo que quizás le haya causado gota).
- Si tiene una enfermedad renal avanzada.

Este medicamento puede hacer que su hígado no funcione correctamente. Por este motivo, le rogamos que informe a su médico inmediatamente si manifiesta signos que puedan ser indicativos de problemas hepáticos, como:

- náuseas
- vómitos
- fiebre
- cansancio
- pérdida de apetito
- dolor abdominal
- orina oscura
- ictericia (amarilleamiento de la piel o los ojos)
- picor (prurito) en la piel
- síndrome pseudogripal (dolor muscular y articular con fiebre)

Durante el tratamiento con este medicamento, su médico le solicitará análisis sanguíneos mensuales para supervisar los cambios que puedan producirse en su función hepática.

Beber una cantidad suficiente de agua

Este medicamento produce una pérdida de agua porque aumenta la producción de orina. Esta pérdida de agua puede suponer la aparición de efectos adversos como sequedad bucal y sed o incluso efectos adversos más graves como problemas renales (ver sección 4). Por consiguiente, es importante que tenga acceso a agua y que pueda ingerir cantidades suficientes de líquido cuando sienta sed. Antes de acostarse debe beber uno o dos vasos de agua incluso aunque no sienta sed y también debe beber agua después de orinar por la noche. Debe tener especial cuidado si sufre una enfermedad que reduzca la ingesta adecuada de líquidos o si tiene un mayor riesgo de deshidratación, por ejemplo si sufre vómitos o diarrea. Debido al aumento de la producción de orina, también es importante tener siempre cerca un baño.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes (menores de 18 años) porque no se ha estudiado en esta población.

Otros medicamentos y Jinarc

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los de venta sin receta.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el efecto de Jinarc:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir y fosamprenavir (se utilizan para tratar el VIH/SIDA),
- aprepitant (se utiliza para evitar las náuseas y los vómitos en la quimioterapia),
- crizotinib e imatinib (se utilizan para tratar el cáncer),
- ketoconazol, fluconazol o itraconazol (se utilizan para tratar infecciones por hongos),
- antibióticos macrólidos como la eritromicina o la claritromicina,
- verapamilo (se utiliza para tratar las enfermedades del corazón y la hipertensión arterial),
- ciprofloxacino (un antibiótico),
- diltiazem (se utiliza para tratar la hipertensión arterial y el dolor en el pecho).

Los siguientes medicamentos pueden disminuir el efecto de Jinarc:

- fenitoína o carbamacepina (se utilizan para tratar la epilepsia),
- rifampicina, rifabutin o rifapentina (se utilizan para tratar la tuberculosis),
- hipérico (un medicamento tradicional a base de plantas para aliviar el desánimo ligero y la ansiedad leve).

Jinarc puede aumentar el efecto de los siguientes medicamentos:

- digoxina (se utiliza para tratar la frecuencia cardíaca irregular y la insuficiencia cardíaca),
- dabigatrán (usado como anticoagulante de la sangre),
- sulfasalazina (se utiliza para tratar la enfermedad del intestino irritable o la artritis reumatoide),
- metformina (para el tratamiento de la diabetes).

Jinarc puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos:

- análogos de la vasopresina como la desmopresina (utilizada para aumentar los factores de la coagulación sanguínea o para controlar la producción de orina o la incontinencia urinaria).

Estos medicamentos pueden afectar a Jinarc o ser afectados por este:

- diuréticos (utilizados para aumentar la producción de orina). Cuando se toman al mismo tiempo que Jinarc, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de padecer efectos adversos debidos a la pérdida de agua o pueden causar problemas de riñón.
- diuréticos u otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión. Cuando se toman al mismo tiempo que Jinarc, estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de sufrir bajadas de tensión al ponerse de pie o al incorporarse.
- medicamentos que aumentan el nivel de sodio en la sangre o que contienen grandes cantidades de sal, (p. ej., los comprimidos que se disuelven en agua y los que tratan la indigestión). Estos podrían aumentar los efectos de Jinarc. Existe el riesgo de que esto pueda dar lugar a un exceso de sodio en su sangre.

Puede que no suponga un problema el tomar estos medicamentos al mismo tiempo que Jinarc. El médico decidirá qué es lo más conveniente para usted.

Uso de Jinarc con bebidas y alcohol

No tome zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento.

Embarazo y lactancia

No tome este medicamento, si está embarazada o dando el pecho.

Las mujeres potencialmente fértiles deben usar métodos anticonceptivos fiables mientras estén siendo tratadas con este medicamento.

En caso de que esté embarazada o si se encuentra en fase de lactancia, o si cree que puede estar embarazada o tiene previsto quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sentirse mareadas, débiles o cansadas después de tomar Jinarc. Si nota estos efectos, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Jinarc contiene lactosa.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Jinarc

Solo los médicos especializados en el tratamiento de la PQRAD pueden recetar Jinarc. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis

La cantidad diaria de Jinarc se debe dividir en dos dosis, una más alta que la otra. La dosis más alta debe tomarla por la mañana al levantarse, al menos 30 minutos antes del desayuno, mientras que la más baja debe tomarse 8 horas más tarde.

Las combinaciones de dosis son:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Normalmente, su tratamiento comenzará con una dosis de 45 mg por la mañana y 15 mg 8 horas más tarde. El médico podrá aumentar gradualmente su dosis hasta una combinación máxima de 90 mg al levantarse y 30 mg 8 horas más tarde. Para determinar cuál es la mejor dosis, el médico comprobará regularmente cómo tolera usted la dosis recetada. Siempre debe tomar la combinación de dosis más alta tolerable que le recete el médico.

Si está tomando otros medicamentos que pueden aumentar los efectos de Jinarc, puede que reciba dosis más bajas. En este caso, puede que el médico le recete los comprimidos de Jinarc con 30 ó 15 mg de tolvaptán, que deberá tomar una vez al día por la mañana.

Forma de administración

Trague los comprimidos sin masticar y acompañados de un vaso de agua.

La dosis de la mañana se debe tomar al menos 30 minutos antes del desayuno. La segunda dosis diaria podrá tomarse con o sin alimentos.

Si toma más Jinarc del que debe

En caso de que haya tomado más comprimidos de la dosis recetada, **beba agua en abundancia y póngase inmediatamente en contacto con su médico o con el hospital más cercano.** Recuerde llevar consigo el estuche del medicamento para que quede claro qué es lo que ha tomado. Si toma la dosis más alta muy tarde puede que tenga que ir con más frecuencia al baño por la noche.

Si olvidó tomar Jinarc

Si olvida tomar su medicamento, debe tomar la dosis tan pronto como lo recuerde el mismo día. Si no ha tomado los comprimidos un día, tome la dosis normal al día siguiente. **No** tome una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Jinarc

Si interrumpe el tratamiento con este medicamento, puede que los quistes renales crezcan igual de rápido que antes de empezar el tratamiento con este medicamento. Por consiguiente, solamente debe

dejar de tomar este medicamento si nota efectos adversos que requieran una atención médica de urgencia (ver sección 4) o si así se lo indica su médico.

Si tiene alguna duda acerca del uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves:

Si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos, es posible que necesite recibir atención médica urgente. Deje de tomar Jinarc y póngase de inmediato en contacto con un médico o acuda inmediatamente al hospital más próximo si:

- le cuesta orinar;
- se le hinchan la cara, los labios o la lengua, siente picores, una erupción cutánea generalizada o tiene respiración sibilante (pitidos que se producen al respirar) o le cuesta respirar (síntomas de una reacción alérgica).

Jinarc puede hacer que su hígado no funcione correctamente.

Consulte a su médico si aparecen síntomas de náuseas, vómitos, fiebre, cansancio, pérdida de apetito, dolor abdominal, orina oscura, ictericia (amarilleamiento de la piel o los ojos), prurito en la piel o dolor articular y muscular con fiebre.

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- sed (necesidad de ingerir una cantidad excesiva de agua)
- dolor de cabeza
- mareo
- diarrea
- sequedad bucal
- aumento de la necesidad de orinar, de orinar por la noche o de orinar con mayor frecuencia
- cansancio

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- deshidratación
- concentraciones elevadas de sodio, ácido úrico y azúcar en la sangre
- disminución del apetito
- alteraciones del gusto
- gota
- dificultad para conciliar el sueño
- desmayo
- palpitaciones
- dificultad para respirar
- dolor de vientre
- sensación de estar lleno, tener el estómago hinchado o notar molestias en el estómago
- estreñimiento
- ardor de estómago
- función hepática anómala
- piel seca
- erupción cutánea
- prurito
- urticaria
- dolor en las articulaciones

- espasmos musculares
- dolor muscular
- debilidad general
- aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas en la sangre
- pérdida de peso
- aumento de peso

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- aumento de la concentración de bilirrubina (una sustancia que puede causar amarilleamiento de la piel o los ojos) en la sangre

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacciones alérgicas (ver más arriba)
- erupción generalizada
- insuficiencia hepática aguda (IHA)
- aumento de la concentración de creatinfosfoquinasa (enzima que mide la función muscular y cardíaca) en la sangre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Jinarc

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja exterior, en la caja con estuche de blíster y en el blíster después de la abreviatura «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Jinarc

- El principio activo es el tolvaptán.
Cada comprimido de Jinarc de 15 mg contiene 15 mg de tolvaptán.
Cada comprimido de Jinarc de 30 mg contiene 30 mg de tolvaptán.
Cada comprimido de Jinarc de 45 mg contiene 45 mg de tolvaptán.
Cada comprimido de Jinarc de 60 mg contiene 60 mg de tolvaptán.
Cada comprimido de Jinarc de 90 mg contiene 90 mg de tolvaptán.
- Los demás componentes son monohidrato de lactosa (ver sección 2), almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y laca aluminica de carmín de índigo.

Aspecto de Jinarc y contenido del envase

Las diferentes dosis de los comprimidos de Jinarc tienen diferentes formas y grabados:

Comprimido de 15 mg: azul, triangular, grabado con «OTSUKA» y «15» en una cara.

Comprimido de 30 mg: azul, redondo, grabado con «OTSUKA» y «30» en una cara.

Comprimido de 45 mg: azul, cuadrado, grabado con «OTSUKA» y «45» en una cara.

Comprimido de 60 mg: azul, rectangular modificado, grabado con «OTSUKA» y «60» en una cara.

Comprimido de 90 mg: azul, pentagonal, grabado con «OTSUKA» y «90» en una cara.

El medicamento se suministra con los siguientes tamaños de envase:

Jinarc 15 mg comprimidos: envases que contienen 7 comprimidos o 28 comprimidos.

Jinarc 30 mg comprimidos: envases que contienen 7 comprimidos o 28 comprimidos.

Jinarc 45 mg comprimidos + Jinarc 15 mg comprimidos: envases (blísteres con o sin caja con estuche de blíster) que contienen

14 comprimidos (7 comprimidos de la dosis más alta + 7 comprimidos de la dosis más baja),

28 comprimidos (14 comprimidos de la dosis más alta + 14 comprimidos de la dosis más baja) o

56 comprimidos (28 comprimidos de la dosis más alta + 28 comprimidos de la dosis más baja).

Jinarc 60 mg comprimidos + Jinarc 30 mg comprimidos: envases (blísteres con o sin caja con estuche de blíster) que contienen

14 comprimidos (7 comprimidos de la dosis más alta + 7 comprimidos de la dosis más baja),

28 comprimidos (14 comprimidos de la dosis más alta + 14 comprimidos de la dosis más baja) o

56 comprimidos (28 comprimidos de la dosis más alta + 28 comprimidos de la dosis más baja).

Jinarc 90 mg comprimidos + Jinarc 30 mg comprimidos: envases (blísteres con o sin caja con estuche de blíster) que contienen

14 comprimidos (7 comprimidos de la dosis más alta + 7 comprimidos de la dosis más baja),

28 comprimidos (14 comprimidos de la dosis más alta + 14 comprimidos de la dosis más baja) o

56 comprimidos (28 comprimidos de la dosis más alta + 28 comprimidos de la dosis más baja).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Países Bajos

Responsable de la fabricación

Almac Pharma Service (Ireland) Limited

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

Irlanda

Millmount Healthcare Limited

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

Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el tolvaptán (indicado para adultos con poliquistosis renal autosómica dominante [PQRAD]), las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo de creatinfosfoquinasa (CPK) en sangre elevada provenientes de la literatura, notificaciones espontáneas que, en algunos casos, incluyen una estrecha relación temporal y una retirada positiva, el PRAC considera que la existencia de una relación causal entre el tolvaptán (indicado para adultos con poliquistosis renal autosómica dominante [PQRAD]) y la elevación de la CPK es cuando menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen tolvaptán (indicado para adultos con PQRAD) debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el tolvaptán (indicado para adultos con poliquistosis renal autosómica dominante [PQRAD]), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tolvaptán (indicado para adultos con poliquistosis renal autosómica dominante [PQRAD]) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.