

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 15 mg compresse
Jinarc 30 mg compresse
Jinarc 45 mg compresse
Jinarc 60 mg compresse
Jinarc 90 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jinarc 15 mg compresse

Ogni compressa contiene 15 mg di tolvaptan.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 15 mg contiene circa 35 mg di lattosio (come monoidrato).

Jinarc 30 mg compresse

Ogni compressa contiene 30 mg di tolvaptan.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 30 mg contiene circa 70 mg di lattosio (come monoidrato).

Jinarc 45 mg compresse

Ogni compressa contiene 45 mg di tolvaptan.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 45 mg contiene circa 12 mg di lattosio (come monoidrato).

Jinarc 60 mg compresse

Ogni compressa contiene 60 mg di tolvaptan.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 60 mg contiene circa 16 mg di lattosio (come monoidrato).

Jinarc 90 mg compresse

Ogni compressa contiene 90 mg di tolvaptan.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 90 mg contiene circa 24 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Jinarc 15 mg compresse

Blu, triangolare (asse maggiore: 6,58 mm, asse minore: 6,20 mm), leggermente convessa, con impresso "OTSUKA" e "15" su un lato.

Jinarc 30 mg compresse

Blu, rotonda (diametro: 8 mm), leggermente convessa, con impresso "OTSUKA" e "30" su un lato.

Jinarc 45 mg compresse

Blu, quadrata (lato: 6,8 mm, asse maggiore: 8,2 mm), leggermente convessa, con impresso "OTSUKA" e "45" su un lato.

Jinarc 60 mg compresse

Blu, di forma rettangolare modificata (asse maggiore: 9,9 mm, asse minore: 5,6 mm), leggermente convessa, con impresso "OTSUKA" e "60" su un lato.

Jinarc 90 mg compresse

Blu, di forma pentagonale (asse maggiore: 9,7 mm, asse minore: 9,5 mm), leggermente convessa, con impresso "OTSUKA" e "90" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Jinarc è indicato per rallentare la progressione dello sviluppo di cisti e dell'insufficienza renale associata al rene policistico autosomico dominante (ADPKD) in adulti con malattia renale cronica (CKD) di stadio da 1 a 4 all'inizio del trattamento con evidenza di malattia in rapida progressione (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con tolvaptan deve essere iniziato e monitorato sotto la supervisione di medici esperti nella gestione della ADPKD e pienamente consapevoli dei rischi della terapia con tolvaptan, comprese la tossicità epatica e la necessità di monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Jinarc deve essere somministrato due volte al giorno in regimi di dosi frazionate di 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg o 90 mg + 30 mg. La dose del mattino deve essere assunta almeno 30 minuti prima della colazione. La seconda dose giornaliera può essere assunta con o senza cibo. In base a questi regimi di dosi frazionati, le dosi giornaliere totali sono 60 mg, 90 mg o 120 mg.

Titolazione della dose

La dose iniziale è 60 mg di tolvaptan al giorno in regime di dose frazionata di 45 mg + 15 mg (45 mg da assumere quando ci si sveglia e prima della colazione e 15 mg da assumere 8 ore dopo). La dose iniziale deve essere gradualmente aumentata fino a un regime di dose frazionata di 90 mg di tolvaptan (60 mg + 30 mg) al giorno e successivamente fino a una dose frazionata massima di 120 mg di tolvaptan (90 mg + 30 mg) al giorno, se tollerata, con intervalli di almeno una settimana tra le titolazioni. La titolazione della dose deve essere effettuata con cautela per evitare che dosi elevate non siano ben tollerate a causa di un aumento eccessivamente rapido. In funzione della tollerabilità, i pazienti possono ridurre il dosaggio. I pazienti devono essere mantenuti alla più alta dose tollerabile di tolvaptan.

Lo scopo della titolazione della dose è bloccare l'attività della vasopressina sui recettori renali V2 nel modo più completo e costante possibile, mantenendo al contempo un accettabile equilibrio dei liquidi (vedere paragrafo 4.4).

Per monitorare l'adeguatezza dell'inibizione della vasopressina, si raccomandano misurazioni dell'osmolalità urinaria. Un periodico monitoraggio dell'osmolalità plasmatica o del sodio sierico (per calcolare l'osmolalità plasmatica) e/o del peso corporeo deve essere predisposto per tenere sotto controllo il rischio di disidratazione secondaria agli effetti acquaretici di tolvaptan in caso di insufficiente assunzione di acqua da parte del paziente.

La sicurezza e l'efficacia di Jinarc nella CKD di stadio 5 non sono state valutate e pertanto il trattamento con tolvaptan deve essere interrotto se l'insufficienza renale progredisce in CKD di stadio 5 (vedere paragrafo 4.4).

La terapia deve essere interrotta in presenza di una ridotta capacità di bere o di reperire acqua (vedere paragrafo 4.4).

Tolvaptan non deve essere assunto con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5). Ai pazienti deve essere chiesto di bere quantità sufficienti d'acqua o di altri liquidi (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamento della dose per pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A

Nei pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5), le dosi di tolvaptan devono essere ridotte secondo le modalità riportate di seguito:

Dose frazionata giornaliera di tolvaptan	Dose ridotta (una volta al giorno)
90 mg + 30 mg	30 mg (ulteriore riduzione a 15 mg se 30 mg non sono ben tollerati)
60 mg + 30 mg	30 mg (ulteriore riduzione a 15 mg se 30 mg non sono ben tollerati)
45 mg + 15 mg	15 mg

Aggiustamento della dose per pazienti che assumono moderati inibitori del CYP3A

Nei pazienti che assumono moderati inibitori del CYP3A le dosi di tolvaptan devono essere ridotte secondo le modalità riportate di seguito:

Dose frazionata giornaliera di tolvaptan	Dose frazionata ridotta
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Ulteriori riduzioni devono essere prese in considerazione se i pazienti non tollerano le dosi ridotte di tolvaptan.

Popolazioni particolari

Popolazione anziana

L'età avanzata non ha alcuna influenza sulle concentrazioni plasmatiche di tolvaptan. I dati disponibili sulla sicurezza e l'efficacia di tolvaptan in pazienti con ADPKD di età superiore ai 55 anni sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione della funzionalità renale

Tolvaptan è controindicato nei pazienti anurici (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non è richiesto un aggiustamento della dose.

Non sono stati condotti studi clinici in soggetti con indici della velocità di filtrazione glomerulare < 10 mL/min o in pazienti dializzati. Il rischio di danno epatico in pazienti con funzionalità renale severamente ridotta (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 20) può risultare aumentato; in questi pazienti è necessario un attento monitoraggio della tossicità epatica. I dati relativi a pazienti con CKD di stadio 4 iniziale sono più limitati rispetto a quelli di pazienti di stadio 1, 2 o 3 (vedere paragrafo 5.1). Sono disponibili dati limitati per i pazienti con CKD di stadio 4 tardivo (eGFR < 25 mL/min/1,73 m²). Non sono disponibili dati per i pazienti con CKD di stadio 5. Il trattamento con tolvaptan deve essere interrotto se l'insufficienza renale progredisce a CKD di stadio 5 (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con severa compromissione della funzionalità epatica si devono valutare attentamente benefici e rischi del trattamento con Jinarc. I pazienti devono essere gestiti con attenzione e gli enzimi epatici devono essere monitorati regolarmente (vedere paragrafo 4.4).

Jinarc è controindicato in pazienti con aumento degli enzimi epatici e/o segni o sintomi di danno epatico prima dell'inizio del trattamento, che soddisfino i requisiti per l'interruzione permanente di tolvaptan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classi A e B di Child-Pugh).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tolvaptan nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Tolvaptan non è raccomandato nella fascia d'età pediatrica.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua, senza essere masticate.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla benzazepina o ai derivati della benzazepina (vedere paragrafo 4.4).
- Enzimi epatici elevati e/o segni o sintomi di danno epatico prima dell'inizio del trattamento, che soddisfino i requisiti per l'interruzione permanente di tolvaptan (vedere paragrafo 4.4).
- Anuria.
- Ipovolemia.
- Ipernatremia.
- Pazienti non in grado di avvertire o di rispondere allo stimolo della sete.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità epatica idiosincratca

Tolvaptan è stato associato ad aumenti idiosincratci dei livelli ematici di alanina e aspartato aminotransferasi (ALT e AST), con rari casi di innalzamenti concomitanti della bilirubina totale (BT).

Nell'esperienza post-marketing con tolvaptan nell'ADPKD, è stata riportata insufficienza epatica acuta che ha richiesto il trapianto di fegato.

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti con ADPKD, il danno epatocellulare (con aumenti dell'ALT > 3 × ULN) è insorto tra i 3 e i 14 mesi dopo l'inizio del trattamento e tali incrementi sono risultati reversibili, con il valore dell'ALT che è ritornato a < 3 × ULN entro 1-4 mesi. Sebbene tali incrementi concomitanti siano risultati reversibili con la tempestiva interruzione di tolvaptan, rappresentano comunque un potenziale segno di danno epatico significativo. Variazioni analoghe ottenute con altri medicinali sono state associate a un possibile danno epatico irreversibile e potenzialmente letale (vedere paragrafo 4.8).

I medici prescrittori devono attenersi rigidamente alle necessarie misure di sicurezza, illustrate di seguito.

Per ridurre il rischio di danno epatico significativo e/o irreversibile, è necessario analizzare i livelli delle transaminasi epatiche e della bilirubina nel sangue prima di iniziare il trattamento con Jinarc,

proseguendo tale monitoraggio mensilmente per 18 mesi e successivamente a intervalli regolari di 3 mesi. È raccomandato il concomitante monitoraggio di sintomi che possono indicare un danno epatico (quali stanchezza, anoressia, nausea, fastidio nella zona addominale superiore destra, vomito, febbre, eruzione cutanea, prurito, urine ipercromiche o ittero).

Nei pazienti che, prima di iniziare il trattamento, presentano livelli anomali di ALT, AST o BT che soddisfano i criteri per l'interruzione permanente del trattamento (vedere di seguito), l'uso di tolvaptan è controindicato (vedere paragrafo 4.3). In caso di livelli basali anomali al di sotto dei limiti previsti per l'interruzione permanente del trattamento, questo può essere iniziato soltanto se i suoi potenziali benefici superano i potenziali rischi; in questo caso i test di funzionalità epatica devono continuare a essere effettuati con una frequenza maggiore. È raccomandato consultare un epatologo.

Durante i primi 18 mesi di trattamento, Jinarc può essere fornito ai pazienti soltanto nei casi in cui il medico abbia stabilito che la funzionalità epatica consenta la prosecuzione della terapia.

All'insorgenza di sintomi o segni coerenti con danno epatico o in presenza di rialzi anomali clinicamente significativi dei valori ALT o AST durante il trattamento, la somministrazione di Jinarc deve essere interrotta immediatamente e si devono ripetere al più presto (idealmente entro 48 ore e fino a 72 ore) le analisi del sangue, includendo ALT, AST, BT e fosfatasi alcalina (AP). Le analisi devono continuare a essere eseguite con maggiore frequenza temporale fino alla stabilizzazione o alla risoluzione di sintomi/segni/anomalie nei parametri di laboratorio; a questo punto sarà possibile riprendere la terapia con Jinarc.

L'attuale pratica clinica indica che la terapia con Jinarc deve essere sospesa una volta confermata la presenza di livelli di transaminasi sostenuti o in aumento e che deve essere interrotta in modo permanente se persistono incrementi significativi e/o sintomi clinici di danno epatico.

Tra le raccomandazioni delle linee guida per l'interruzione permanente vi sono le seguenti:

- ALT o AST > 8 volte l'ULN
- ALT o AST > 5 volte l'ULN per più di 2 settimane
- ALT o AST > 3 volte l'ULN e (BT > 2 volte ULN o Rapporto Internazionale Normalizzato [INR] > 1,5)
- ALT o AST > 3 volte l'ULN con i sintomi persistenti di danno epatico sopra specificati.

Se i livelli di ALT e AST rimangono al di sotto di 3 volte l'ULN, la terapia con Jinarc può essere riavviata con cautela e con frequenti monitoraggi, alle stesse dosi o a dosi inferiori, poiché proseguendo la terapia i livelli delle transaminasi sembrano stabilizzarsi in alcuni pazienti.

Accesso all'acqua

Tolvaptan può provocare reazioni avverse correlate a deplezione idrica, quali sete, poliuria, nicturia e pollachiuria (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è necessario che i pazienti possano accedere all'acqua (o ad altri liquidi) ed essere in grado di berne sufficienti quantità (vedere paragrafo 4.2). I pazienti devono essere istruiti affinché assumano acqua o altri liquidi al primo segno di sete onde evitare sete eccessiva o disidratazione.

Inoltre, i pazienti dovranno bere da 1 a 2 bicchieri di liquidi prima di andare a letto, a prescindere dalla sete percepita, e ripristinare i liquidi durante la notte a ogni episodio di nicturia.

Disidratazione

Nei pazienti in terapia con tolvaptan è necessario monitorare la volemia poiché il trattamento con tolvaptan può provocare disidratazione severa, che rappresenta un fattore di rischio per la disfunzione renale. Si raccomanda un monitoraggio accurato del peso corporeo. Una progressiva riduzione del peso corporeo può essere un segno iniziale di disidratazione progressiva. Se risulta evidente uno stato di disidratazione, occorre adottare le opportune misure, tra cui l'interruzione della somministrazione di tolvaptan o la riduzione della dose e l'aumento dell'assunzione di liquidi. Speciale attenzione deve

essere rivolta ai pazienti che presentano malattie che pregiudicano la corretta assunzione di liquidi o che sono a maggior rischio di deplezione idrica, per esempio in caso di vomito o diarrea.

Ostruzione del flusso urinario

È indispensabile garantire la corretta escrezione urinaria. I pazienti che presentano una parziale ostruzione del flusso urinario, ad esempio i pazienti con ipertrofia prostatica o compromissione della minzione, presentano un maggior rischio di sviluppare una ritenzione acuta.

Equilibrio idroelettrolitico

Lo stato di liquidi ed elettroliti deve essere monitorato in tutti i pazienti. La somministrazione di tolvaptan induce una copiosa acquaresi e può provocare disidratazione e aumento del livello sierico di sodio (vedere paragrafo 4.8) ed è controindicata nei pazienti ipernatremici (vedere paragrafo 4.3). È pertanto necessario valutare creatinina sierica, elettroliti e sintomi di squilibri elettrolitici (per es. capogiri, lipotimia, palpitazioni, stato confusionale, debolezza, andatura instabile, iperreflessia, crisi epilettiche, coma) prima e dopo l'inizio della somministrazione di tolvaptan per controllare la disidratazione.

Durante il trattamento a lungo termine si devono monitorare gli elettroliti con cadenza almeno trimestrale.

Anomalie del sodio sierico

Anomalie del sodio (iponatremia o ipernatremia) presenti prima del trattamento devono essere corrette prima di iniziare la terapia con tolvaptan.

Anafilassi

Nell'esperienza post-commercializzazione, l'anafilassi (inclusi shock anafilattico ed eruzione cutanea generalizzata) è stata riferita molto raramente dopo la somministrazione di tolvaptan. Questo tipo di reazione si è manifestata dopo la prima somministrazione di tolvaptan. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante il trattamento. I pazienti con note reazioni di ipersensibilità alla benzazepina o ai derivati della benzazepina (es. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilato o mirtazapina) possono essere a rischio di reazione di ipersensibilità a tolvaptan (vedere paragrafo 4.3).

In presenza di una reazione anafilattica o di altra grave reazione allergica, la somministrazione di tolvaptan deve essere interrotta immediatamente e si deve attuare una terapia appropriata. Poiché l'ipersensibilità rappresenta una controindicazione (vedere paragrafo 4.3), il trattamento non deve mai essere ripreso in seguito a una reazione anafilattica o altra reazione allergica grave.

Diabete mellito

I pazienti diabetici con glicemia elevata (per es. oltre 300 mg/dL) possono presentare pseudoiponatremia. Questa condizione deve essere esclusa prima e durante il trattamento con tolvaptan.

Tolvaptan può causare iperglicemia (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti diabetici trattati con tolvaptan devono essere gestiti con cautela. Questo vale in particolare per i pazienti con diabete di tipo II non adeguatamente controllato.

Incrementi dell'acido urico

La riduzione della clearance renale di acido urico è un noto effetto di tolvaptan. In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in pazienti con ADPKD, un aumento dell'acido urico potenzialmente significativo dal punto di vista clinico (superiore a 10 mg/dL) è stato riferito con maggiore frequenza nei pazienti trattati con tolvaptan (6,2 %) rispetto ai pazienti trattati con placebo

(1,7 %). Episodi di gotta sono stati riferiti come reazioni avverse più frequentemente nei pazienti trattati con tolvaptan (28/961, 2,9 %) rispetto ai pazienti trattati con placebo (7/483, 1,4 %). Inoltre, è stato osservato un aumentato uso di allopurinolo e di altri medicinali usati per il trattamento della gotta nello studio in doppio cieco controllato con placebo. Gli effetti a carico dell'acido urico sierico sono attribuibili alle alterazioni emodinamiche renali reversibili che si manifestano in risposta agli effetti di tolvaptan sull'osmolalità urinaria e possono essere clinicamente rilevanti. Tuttavia, gli episodi di iperuricemia e/o gotta non sono stati gravi e non hanno provocato l'interruzione del trattamento nello studio in doppio cieco controllato con placebo. Le concentrazioni di acido urico devono essere valutate prima dell'inizio della terapia con Jinarc e quando indicato durante il trattamento in base ai sintomi.

Effetto di tolvaptan sulla velocità di filtrazione glomerulare (GFR)

Negli studi sull'ADPKD è stata osservata una riduzione reversibile del valore GFR all'inizio del trattamento con tolvaptan.

Malattia renale cronica

Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia di Jinarc nei pazienti con CKD di stadio 4 tardivo (eGFR < 25 mL/min/1,73 m²). Non sono disponibili dati nei pazienti con CKD di stadio 5. Il trattamento con tolvaptan deve essere interrotto se l'insufficienza renale progredisce a CKD di stadio 5.

Lattosio

Jinarc contiene lattosio come eccipiente. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di tolvaptan

Inibitori del CYP3A

L'utilizzo concomitante di medicinali che sono inibitori moderati del CYP3A (per es. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fosamprenavir, imatinib, verapamil) o inibitori forti del CYP3A (per es. itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, claritromicina) aumenta l'esposizione a tolvaptan.

La somministrazione concomitante di tolvaptan e ketoconazolo ha determinato un aumento del 440 % dell'area sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC) e un aumento del 248 % delle concentrazioni plasmatiche massime osservate (C_{max}) di tolvaptan.

La somministrazione concomitante di tolvaptan e fluconazolo, un inibitore moderato del CYP3A, ha prodotto un incremento dell'AUC e della C_{max} di tolvaptan rispettivamente del 200 % e dell'80 %.

La somministrazione concomitante di tolvaptan e succo di pompelmo, un inibitore del CYP3A da moderato a forte, ha provocato un raddoppio delle concentrazioni di picco di tolvaptan (C_{max}).

La riduzione della dose di tolvaptan è raccomandata nei pazienti in terapia concomitante con inibitori moderati o forti del CYP3A (vedere paragrafo 4.2). I pazienti in terapia con inibitori del CYP3A moderati o forti devono essere gestiti con cautela, in particolare se tali inibitori sono assunti con una frequenza maggiore a una volta al giorno.

Induttori del CYP3A

L'uso concomitante di medicinali che sono potenti induttori del CYP3A (per es. rifampicina) riduce l'esposizione a tolvaptan e la sua efficacia. La somministrazione concomitante di tolvaptan e

rifampicina riduce C_{max} e AUC di tolvaptan dell'85 % circa. Pertanto, la somministrazione concomitante di tolvaptan e potenti induttori del CYP3A (per es. rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoina, carbamazepina e iperico) deve essere evitata.

Somministrazione concomitante di medicinali che aumentano le concentrazioni sieriche di sodio

Non vi sono esperienze derivanti da studi clinici controllati sull'uso concomitante di tolvaptan e soluzione ipertonica di cloruro di sodio, formulazioni orali di sodio e medicinali che aumentano le concentrazioni sieriche di sodio. Anche i medicinali con elevato contenuto di sodio come i preparati analgesici effervescenti e alcuni trattamenti per la dispepsia contenenti sodio possono aumentare le concentrazioni sieriche di sodio. L'uso concomitante di tolvaptan e di medicinali che aumentano le concentrazioni sieriche di sodio può aumentare il rischio di sviluppare ipernatremia (vedere paragrafo 4.4) e non è pertanto raccomandato.

Diuretici

Tolvaptan non è stato ampiamente studiato nell'ADPKD in associazione a diuretici. Anche se non sembra esservi un effetto sinergico o additivo legato all'uso concomitante di tolvaptan e diuretici dell'ansa o tiazidici, ciascuna di queste classi di agenti può potenzialmente causare disidratazione severa, che costituisce un fattore di rischio per la disfunzione renale. Se i pazienti evidenziano disidratazione o disfunzione renale, occorre prendere le misure del caso, che possono includere la necessità di interrompere o ridurre le dosi di tolvaptan e/o dei diuretici e aumentare l'assunzione di liquidi. Altre potenziali cause di disfunzione renale e disidratazione devono essere valutate e affrontate.

Effetto di tolvaptan sulla farmacocinetica di altri medicinali

Substrati del CYP3A

In soggetti sani tolvaptan, un substrato del CYP3A, non ha dimostrato alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di qualche altro substrato del CYP3A (per es. warfarin o amiodarone). Tolvaptan ha aumentato i livelli plasmatici di lovastatina da 1,3 a 1,5 volte. Anche se tale incremento non ha avuto una rilevanza clinica, indica però che tolvaptan è potenzialmente in grado di aumentare l'esposizione ai substrati del CYP3A4.

Substrati dei trasportatori

Substrati della P-glicoproteina: studi *in vitro* indicano che tolvaptan è un substrato e un inibitore competitivo della P-glicoproteina (P-gp). Le concentrazioni allo stato stazionario della digossina sono risultate aumentate (aumento di 1,3 volte della concentrazione plasmatica massima osservata [C_{max}] e di 1,2 volte dell'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo nel corso dell'intervallo di somministrazione [AUC_{τ}]) quando co-somministrata con dosi multiple di 60 mg di tolvaptan una volta al giorno. I pazienti in terapia con digossina o altri substrati della P-gp con ristretto indice terapeutico (per es. dabigatran) devono pertanto essere gestiti con cautela e valutati per rilevare effetti eccessivi quando trattati con tolvaptan.

OATP1B1/OAT3/BCRP e OCT1: studi *in vitro* indicano che tolvaptan o il suo metabolita ossobutirrico hanno il potenziale per inibire i trasportatori di OATP1B1, OAT3, BCRP e OCT1. La cosomministrazione di tolvaptan (90 mg) e di rosuvastatina (5 mg), un substrato di BCRP, ha aumentato la C_{max} e l' AUC_{τ} di rosuvastatina rispettivamente del 54 % e del 69 %. Se i substrati di BCRP (per es. sulfasalazina) sono somministrati in concomitanza con tolvaptan, i pazienti devono essere gestiti con cautela e valutati per rilevare effetti eccessivi di tali medicinali.

La somministrazione di rosuvastatina (substrato di OATP1B1) o di furosemide (substrato di OAT3) a soggetti sani con concentrazioni plasmatiche elevate del metabolita acido ossobutirrico (inibitore di OATP1B1 e di OAT3) non ha alterato significativamente la farmacocinetica di rosuvastatina o di furosemide. Le statine comunemente utilizzate nello studio principale di fase III sul tolvaptan (per es. rosuvastatina e pitavastatina) sono substrati di OATP1B1 o OATP1B3; non sono tuttavia state osservate differenze nel profilo degli eventi avversi durante lo studio principale di fase III sull'uso di tolvaptan nell'ADPKD.

Se i substrati di OCT1 (per es. metformina), sono somministrati in concomitanza con tolvaptan, i pazienti devono essere gestiti con cautela e valutati per rilevare effetti eccessivi di tali medicinali.

Farmaci antipertensivi diuretici o non diuretici

La pressione arteriosa ortostatica non è stata misurata di routine negli studi sull'ADPKD. Non può pertanto essere escluso un rischio di ipotensione ortostatica/posturale dovuta a un'interazione farmacodinamica con tolvaptan.

Somministrazione concomitante con analoghi della vasopressina

Oltre al suo effetto acquaretico renale, tolvaptan è in grado di bloccare i recettori vascolari V2 della vasopressina coinvolti nel rilascio di fattori della coagulazione (per es. fattore di von Willebrand) dalle cellule endoteliali. Pertanto, l'effetto degli analoghi della vasopressina come la desmopressina può risultare attenuato in pazienti che usano tali analoghi per la prevenzione o il controllo delle emorragie, se somministrati in concomitanza con tolvaptan. Non è raccomandata la somministrazione di Jinarc con analoghi della vasopressina.

Tabagismo e alcolismo

I dati emersi sul tabagismo e l'alcolismo negli studi sull'ADPKD sono troppo limitati per stabilire possibili interazioni con efficacia e sicurezza di tolvaptan nel trattamento dell'ADPKD.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi all'uso di tolvaptan in donne in gravidanza, oppure sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Jinarc non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Jinarc è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se tolvaptan sia escreto nel latte materno. Studi condotti nei ratti hanno mostrato un'escrezione di tolvaptan nel latte. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Jinarc è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi condotti sull'animale hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Jinarc altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari è opportuno tenere in considerazione la possibilità che si verifichino occasionali capogiri, astenia o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse prevedibili dal punto di vista farmacodinamico e più comunemente riferite sono sete, poliuria, nicturia, e pollachiuria che hanno interessato rispettivamente il 55 %, 38 %, 29 % e 23 % circa dei pazienti. Tolvaptan è stato inoltre associato a aumenti idiosincratichi dei livelli ematici di alanina aminotransferasi (ALT; 4,4 %) e aspartato aminotransferasi (AST; 3,1 %), con casi non frequenti di aumenti concomitanti della bilirubina totale (BT; 0,2 %).

Tabella delle reazioni avverse

Le incidenze delle reazioni avverse da farmaco (ADR) associate alla terapia con tolvaptan sono indicate nella tabella sottostante. La tabella si basa sulle reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e/o nell'uso post-marketing.

Tutte le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile determinare la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante l'uso post-marketing poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di queste reazioni avverse è indicata come "non nota".

	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico, Eruzione cutanea generalizzata
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Polidipsia	Disidratazione, Ipernatremia, Appetito ridotto, Iperuricemia, Iperglicemia, Gotta		
Disturbi psichiatrici		Insomnia		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, Capogiro	Disgeusia, Sincope		
Patologie cardiache		Palpitazioni		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Bocca secca	Dolore addominale, Distensione dell'addome, Stipsi, Dispepsia, Malattia da reflusso gastroesofageo		
Patologie epatobiliari		Funzione epatica anormale		Insufficienza epatica acuta ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Cute secca, Eruzione cutanea, Prurito, Orticaria		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, Spasmi muscolari, Mialgia		

	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie renali e urinarie	Nicturia, Pollachiuria, Poliuria			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, Sete	Astenia		
Esami diagnostici		Alanina amminotrasferasi aumentata, Aspartato amminotrasferasi aumentata, Peso diminuito, Peso aumentato	Bilirubina aumentata	Creatinfosfochinasi ematica aumentata

¹ Osservata nel post-marketing con tolvaptan nell'ADPKD. È stato necessario il trapianto di fegato.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Risultati di laboratorio

In una sperimentazione clinica in doppio cieco, controllata con placebo in pazienti con ADPKD è stato osservato un innalzamento delle ALT ($> 3 \times$ limite superiore della norma [ULN]) nel 4,4 % (42/958) dei pazienti che assumevano tolvaptan e nell'1,0 % (5/484) dei pazienti che assumevano placebo, mentre è stato osservato un innalzamento ($> 3 \times$ ULN) delle AST nel 3,1 % (30/958) dei pazienti che assumevano tolvaptan e nello 0,8 % (4/484) dei pazienti che assumevano placebo. Due di questi pazienti trattati con tolvaptan (2/957, 0,2 %), così come un terzo paziente in una sperimentazione di estensione in aperto, hanno mostrato incrementi degli enzimi epatici ($> 3 \times$ ULN) con innalzamenti concomitanti della BT ($> 2 \times$ ULN).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Singole dosi orali fino a 480 mg (4 volte la massima dose giornaliera raccomandata) e dosi multiple fino a 300 mg una volta al giorno per 5 giorni sono state ben tollerate negli studi condotti in soggetti sani. Non esiste alcun antidoto specifico per l'intossicazione da tolvaptan. Si può prevedere che segni e sintomi del sovradosaggio acuto siano quelli tipici di un eccessivo effetto farmacologico: aumento delle concentrazioni sieriche di sodio, poliuria, sete e disidratazione/ipovolemia.

Non è stata osservata mortalità in ratti o cani dopo singole dosi orali di 2 000 mg/kg (massima dose attuabile). Una dose orale singola di 2 000 mg/kg è risultata letale nei topi, e i sintomi di tossicità nei topi colpiti hanno incluso ridotta attività locomotoria, instabilità dell'andatura, tremori e ipotermia.

Nei pazienti con sospetto sovradosaggio di tolvaptan si raccomanda la valutazione di parametri vitali, concentrazione degli elettroliti, ECG e volemia. Un'adeguata integrazione di acqua e/o elettroliti deve proseguire fino alla risoluzione dell'acquaresi. La dialisi può non essere efficace nell'eliminare tolvaptan in considerazione della sua elevata affinità di legame per le proteine plasmatiche umane (> 98 %).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretici, antagonisti della vasopressina, codice ATC: C03XA01.

Meccanismo d'azione

Tolvaptan è un antagonista della vasopressina che blocca in modo specifico il legame dell'arginina vasopressina (AVP) con i recettori V2 delle porzioni distali del nefrone. L'affinità di tolvaptan per il recettore V2 umano è 1,8 volte superiore rispetto a quella dell'AVP nativa.

Effetti farmacodinamici

Gli effetti farmacodinamici di tolvaptan sono stati stabiliti in soggetti sani e soggetti con ADPKD associata a CKD di stadio da 1 a 4. Gli effetti sulla clearance dell'acqua libera e sul volume urinario sono evidenti in tutti gli stadi di CKD, con effetti assoluti inferiori osservati negli stadi più avanzati, coerenti con la riduzione del numero di nefroni pienamente funzionanti. Riduzioni acute del volume renale totale medio sono state inoltre osservate dopo 3 settimane di terapia in tutti gli stadi di CKD, che hanno oscillato tra il -4,6 % per CKD di stadio 1 e -1,9 % per CKD di stadio 4.

Efficacia e sicurezza clinica

Il programma clinico di sviluppo di tolvaptan compresse per il trattamento dell'ADPKD si concentra su un singolo studio principale di fase III, multinazionale, randomizzato, controllato con placebo, durante il quale la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di schemi posologici orali con tolvaptan in dosi frazionate (titolate tra 60 mg/die e 120 mg/die) sono state confrontate con placebo in 1 445 soggetti adulti con ADPKD.

In totale sono stati completati in tutto il mondo 14 studi clinici su tolvaptan a supporto dell'indicazione ADPKD, inclusi 8 studi negli Stati Uniti, 1 nei Paesi Bassi, 3 in Giappone, 1 in Corea e lo studio multinazionale principale di fase III.

Lo studio principale di fase III (TEMPO 3:4, 156-04-251) ha arruolato soggetti presso 129 centri nelle Americhe, in Giappone, in Europa e in altri Paesi. Obiettivo primario di questo studio è stato valutare l'efficacia a lungo termine di tolvaptan nel trattamento dell'ADPKD in base al tasso di variazione (normalizzato come percentuale, %) del volume renale totale (TKV) dei soggetti trattati con tolvaptan rispetto a quelli trattati con placebo. In questo studio un totale di 1 445 pazienti adulti (di età compresa tra i 18 anni e i 50 anni) con evidenza di ADPKD precoce e in rapida progressione (conforme ai criteri modificati di Ravine, $TKV \geq 750$ mL, clearance della creatinina stimata ≥ 60 mL/min) è stato randomizzato in un rapporto di 2:1 a ricevere il trattamento con tolvaptan o con placebo. I pazienti sono stati trattati per un periodo fino a 3 anni.

I gruppi tolvaptan (n = 961) e placebo (n = 484) sono risultati ben bilanciati in termini di genere, con un'età media di 39 anni. I criteri di inclusione hanno identificato i pazienti che presentavano al basale evidenza di una precoce progressione della malattia. Al basale, i pazienti avevano una velocità di filtrazione glomerulare stimata media (eGFR) di 82 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*), il 79 % presentava ipertensione e un TKV medio di 1 692 mL (con aggiustamento per altezza: 972 mL/m). Il 35 % circa dei soggetti presentava una CKD allo stadio 1, il 48 % una CKD allo stadio 2 e il 17 % una CKD allo stadio 3 (eGFR_{CKD-EPI}). Mentre tali criteri si sono rivelati utili per arricchire la popolazione in studio di pazienti in rapida progressione, le analisi di sottogruppo basate su criteri di stratificazione (età, TKV, GFR, albuminuria, ipertensione) hanno indicato che la presenza di tali fattori di rischio nei soggetti più giovani è predittiva di una più rapida progressione della malattia.

I risultati dell'endpoint primario, il tasso di variazione del TKV nei soggetti randomizzati a tolvaptan (normalizzato come percentuale, %) rispetto al tasso di variazione nei soggetti randomizzati al

placebo, sono stati altamente significativi dal punto di vista statistico. Il tasso di incremento del TKV nell'arco di 3 anni è risultato significativamente inferiore nei soggetti trattati con tolvaptan rispetto ai soggetti trattati con placebo: 2,80 % l'anno *versus* 5,51 % l'anno, rispettivamente (rapporto di media geometrica 0,974; IC 95 %: da 0,969 a 0,980; $p < 0,0001$).

Gli endpoint secondari prespecificati sono stati testati sequenzialmente. L'endpoint chiave composito secondario (progressione dell'ADPKD) è stato il tempo ai molteplici eventi di progressione clinica:

- 1) Peggioramento della funzionalità renale (definita come una riduzione persistente [continuativa per almeno 2 settimane] pari al 25 % del reciproco della creatinina sierica durante il trattamento [dal termine della titolazione all'ultima visita in corso di trattamento])
- 2) Dolore renale clinicamente significativo (definito come dolore che impone un congedo per malattia, il ricorso ad analgesici, narcotici e antinocicettivi di ultima istanza, interventi radiologici o chirurgici)
- 3) Peggioramento dell'ipertensione
- 4) Peggioramento dell'albuminuria

Il tasso relativo di eventi correlati all'ADPKD è stato ridotto del 13,5 % nei pazienti trattati con tolvaptan (hazard ratio: 0,87; IC 95 %: da 0,78 a 0,97; $p = 0,0095$).

Il risultato dell'endpoint chiave composito secondario è attribuito principalmente agli effetti del peggioramento della funzionalità renale e al dolore renale clinicamente significativo. Gli eventi relativi alla funzionalità renale sono stati meno probabili del 61,4 % con tolvaptan rispetto al placebo (hazard ratio: 0,39; IC 95 %: da 0,26 a 0,57; p nominale $< 0,0001$), mentre gli eventi relativi al dolore renale sono stati meno probabili del 35,8 % nei pazienti trattati con tolvaptan (hazard ratio: 0,64; IC 95 %: da 0,47 a 0,89; p nominale = 0,007). Non è stato invece osservato alcun effetto di tolvaptan sulla progressione dell'ipertensione o sull'albuminuria.

TEMPO 4:4 è uno studio di estensione in aperto che ha incluso 871 soggetti che avevano completato TEMPO 3:4 in 106 centri in 13 Paesi. Questo studio ha valutato gli effetti di tolvaptan su sicurezza, TKV ed eGFR nei soggetti che ricevevano il trattamento attivo per 5 anni (trattati precocemente), rispetto ai soggetti trattati con placebo per 3 anni e poi passati al trattamento attivo per 2 anni (trattati tardivamente).

L'endpoint primario per il TKV non ha rilevato una differenza nella variazione (-1,7 %), nell'arco dei 5 anni di trattamento, tra i soggetti trattati precocemente e quelli trattati tardivamente per il livello di significatività statistica specificato a priori ($p = 0,3580$). La curva di crescita del TKV di entrambi i gruppi era rallentata, rispetto al placebo dei primi 3 anni, suggerendo un beneficio della stessa entità nei soggetti trattati con tolvaptan sia precocemente sia tardivamente.

Un endpoint secondario che ha analizzato la persistenza degli effetti positivi sulla funzione renale ha indicato la possibilità di mantenere durante il trattamento in aperto la conservazione dell'eGFR osservata alla fine dello studio pivotal TEMPO 3:4 (3,01 a 3,34 mL/min/1,73 m² alle visite di follow-up 1 e 2). Questa differenza è stata mantenuta nell'analisi con il modello misto per misure ripetute (MMRM) specificata a priori (3,15 mL/min/1,73 m², IC al 95 %: 1,462 a 4,836, $p = 0,0003$) e con le analisi di sensibilità in cui i dati dell'eGFR basale sono stati utilizzati (2,64 mL/min/1,73 m², IC al 95 %: 0,672 a 4,603, $p = 0,0086$). Questi dati suggeriscono che tolvaptan è in grado di rallentare il tasso di deterioramento della funzionalità renale e che tali benefici persistono per tutta la durata della terapia.

Non sono attualmente disponibili dati a lungo termine che dimostrino che la terapia a lungo termine con tolvaptan continui a rallentare il tasso di deterioramento della funzionalità renale e a influire sugli esiti clinici dell'ADPKD, incluso il ritardo nell'insorgenza della nefropatia allo stadio terminale.

La maggior parte dei pazienti che ha partecipato all'estensione in aperto dello studio (TEMPO 4:4) è stata sottoposta a genotipizzazione per i geni *PKD1* e *PKD2*, ma non si conoscono ancora i risultati.

Dopo 2 ulteriori anni di trattamento con tolvaptan, per un totale di 5 anni di terapia con tolvaptan, non sono stati rilevati nuovi segnali relativi alla sicurezza.

Lo studio di fase 3, multicentrico, internazionale, di sospensione randomizzata, controllato con placebo, in doppio cieco 156-13-210 ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di tolvaptan (da 45 mg/die a 120 mg/die) con il placebo in pazienti in grado di tollerare tolvaptan durante un periodo di titolazione e run in con tolvaptan di cinque settimane. Lo studio ha utilizzato un disegno a sospensione randomizzata per arricchirsi dei pazienti in grado di tollerare tolvaptan in un periodo di pre-randomizzazione in singolo cieco di 5 settimane, organizzato in un periodo di titolazione di 2 settimane e un periodo di run in di 3 settimane. Il disegno è stato utilizzato per ridurre al minimo l'impatto dell'interruzione anticipata e dei dati mancanti sugli endpoint dello studio.

Un totale di 1.370 pazienti (età da 18 anni a 65 anni) con CKD con una eGFR tra 25 e 65 mL/min/1,73 m² se al di sotto dei 56 anni di età, o con una eGFR tra 25 e 44 mL/min/1,73 m², oltre a un declino dell'eGFR >2,0 mL/min/1,73 m²/anno se nella fascia di età da 56 anni a 65 anni, sono stati randomizzati a tolvaptan (n = 683) o placebo (n = 687) e sono stati trattati per un periodo di 12 mesi.

Per i soggetti randomizzati, la eGFR media al basale era di 41 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) e la media del TKV storico, disponibile in 318 soggetti (23 %) era di 2 026 mL. All'incirca il 5 %, il 75 % e il 20 % aveva una eGFR rispettivamente di 60 mL/min/1,73 m² o superiore (CKD allo stadio 2), oppure inferiore a 60 e superiore a 30 mL/min/1,73 m² (CKD allo stadio 3) oppure inferiore a 30 ma superiore a 15 mL/min/1,73 m² (CKD allo stadio 4). La CKD allo stadio 3 può essere ulteriormente suddivisa in un 30 % allo stadio 3a, (eGFR tra 45 mL/min/1,73 m² e meno di 60 mL/min/1,73 m²) e un 45 % allo stadio 3b, (eGFR fra 30 e 45 mL/min/1,73 m²).

L'endpoint primario dello studio era la variazione della eGFR dai livelli basali pre-trattamento alla valutazione post-trattamento. Nei pazienti trattati con tolvaptan la riduzione dell'eGFR è risultata significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo (p < 0,0001). La differenza fra i trattamenti in termini di variazione della eGFR osservata in questo studio è di 1,27 mL/min/1,73 m², che rappresenta una riduzione del 35 % delle medie dei MQ (minimi quadrati) della variazione della eGFR di -2,34 mL/min/1,73 m² nel gruppo di tolvaptan rispetto a -3,61 mL/min/1,73 m² nel gruppo placebo osservata nell'arco di un anno. L'endpoint secondario chiave era un confronto dell'efficacia del trattamento con tolvaptan rispetto al placebo nel ridurre il declino della curva dell'eGFR annualizzata lungo tutti i punti temporali misurati nello studio. Questi dati hanno dimostrato anche un beneficio significativo con tolvaptan rispetto al placebo (p < 0,0001).

L'analisi per sottogruppi degli endpoint primario e secondario in base allo stadio della CKD ha rilevato effetti del trattamento simili e costanti rispetto al placebo per i soggetti che al basale erano agli stadi 2, 3a, 3b e allo stadio 4 iniziale (eGFR da 25 a 29 mL/min/1,73 m²).

Un'analisi per sottogruppi specificata a priori ha suggerito che l'effetto di tolvaptan è stato meno evidente nei pazienti con più di 55 anni di età, un piccolo sottogruppo con un declino della eGFR notevolmente più lento.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con tolvaptan in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia del rene policistico (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, tolvaptan viene assorbito rapidamente; le concentrazioni plasmatiche di picco sono registrate dopo 2 ore circa dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta di tolvaptan

è del 56 % circa. La somministrazione concomitante di tolvaptan con un pasto ricco di grassi ha aumentato le concentrazioni di picco di tolvaptan fino a 2 volte, lasciando però invariata la AUC. Sebbene la rilevanza clinica di tale risultato non sia nota, la dose del mattino deve essere assunta in condizioni di digiuno per minimizzare il rischio non necessario di aumentare l'esposizione massima (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Dopo singole dosi orali ≥ 300 mg, le concentrazioni plasmatiche massime sembrano raggiungere un plateau, forse per via della saturazione dell'assorbimento. Tolvaptan si lega in modo reversibile (98 %) alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Tolvaptan è ampiamente metabolizzato dal fegato, quasi esclusivamente a opera del CYP3A. Tolvaptan è un debole substrato del CYP3A4 e non sembra avere alcuna attività inibitoria. Studi *in vitro* indicano che tolvaptan non ha alcuna attività inibitoria per il CYP3A. Sono stati identificati 14 metaboliti nel plasma, nelle urine e nelle feci; tutti eccetto uno sono metabolizzati anche dal CYP3A. Soltanto il metabolita acido ossobutirrico è presente in misura superiore al 10 % della radioattività plasmatica totale; tutti gli altri sono presenti in concentrazioni inferiori rispetto a tolvaptan. I metaboliti di tolvaptan danno un contributo minimo o nullo all'effetto farmacologico di tolvaptan; tutti i metaboliti presentano un'attività antagonista debole o nulla per i recettori V2 umani rispetto a tolvaptan. L'emivita terminale di eliminazione è di circa 8 ore e le concentrazioni in stato stazionario di tolvaptan si ottengono dopo la prima dose.

Eliminazione

Meno dell'1% del principio attivo intatto viene escreto immodificato nelle urine. Gli esperimenti con tolvaptan radiomarcato hanno dimostrato che il 40 % della radioattività è stata recuperata nelle urine e il 59 % nelle feci, dove tolvaptan immodificato ha rappresentato il 32 % della radioattività. Tolvaptan è un componente solo secondario nel plasma (3 %).

Linearità/Non linearità

Dopo la somministrazione di singole dosi orali, i valori di C_{max} mostrano un incremento meno che proporzionale alla dose da 30 mg a 240 mg e successivamente un plateau a dosi da 240 mg a 480 mg. L'AUC aumenta in modo lineare.

Dopo diverse monosomministrazioni giornaliere orali di 300 mg, l'esposizione a tolvaptan è risultata aumentata solo di 6,4 volte rispetto alla dose di 30 mg. Per i regimi a dose frazionata di 30 mg/die, 60 mg/die e 120 mg/die in pazienti con ADPKD, l'esposizione a tolvaptan (AUC) aumenta in modo lineare.

Dati farmacocinetici in popolazioni speciali di pazienti

Età

La clearance di tolvaptan non è influenzata in modo significativo dall'età.

Compromissione della funzionalità epatica

L'effetto di una funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (classi A e B di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di tolvaptan è stato studiato in 87 pazienti con malattia epatica di diverse eziologie. Non sono state riscontrate variazioni clinicamente significative nella clearance per dosi da 5 mg a 60 mg. Sono disponibili informazioni molto limitate su pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh).

In un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione per pazienti con edema epatico, la AUC di tolvaptan nei pazienti con funzionalità epatica severamente (classe C di Child Pugh) e lievemente o

moderatamente (classi A e B di Child Pugh) compromessa è risultata 3,1 volte e 2,3 volte superiore a quella di soggetti sani.

Compromissione della funzionalità renale

In un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione per pazienti con ADPKD, le concentrazioni di tolvaptan sono risultate aumentate, rispetto ai soggetti sani, con il ridursi della funzionalità renale al di sotto di un eGFR di 60 mL/min/1,73 m². Una riduzione del valore eGFR_{CKD-EPI} da 72,2 a 9,79 (mL/min/1,73 m²) è stata associata a una riduzione del 32 % della clearance corporea totale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno.

È stata rilevata teratogenicità nei conigli che hanno ricevuto 1 000 mg/kg/die (2,6 volte l'esposizione alla massima dose raccomandata nell'uomo di 120 mg/die). Non sono stati osservati effetti teratogeni nei conigli a dosi di 300 mg/kg/die (1,2 volte l'esposizione alla massima dose raccomandata nell'uomo di 120 mg/die).

In uno studio peri- e post-natale nei ratti, alla dose elevata di 1 000 mg/kg/die sono stati riscontrati ossificazione ritardata e ridotto peso corporeo alla nascita.

Due studi di fertilità nei ratti hanno evidenziato effetti sulla generazione parentale (ridotto consumo di cibo e aumento ponderale, salivazione), ma tolvaptan non ha influito sulle prestazioni riproduttive dei maschi e non sono stati rilevati effetti sui feti. Nelle femmine sono stati osservati in entrambi gli studi anomalie nei cicli estrali.

La dose priva di effetti avversi osservati (NOAEL) per la riproduzione nelle femmine (100 mg/kg/die) è risultata circa 4,4 volte l'esposizione alla massima dose raccomandata nell'uomo di 120 mg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Lacca di alluminio contenente indaco carminio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Jinarc 15 mg compresse

7 o 28 compresse in blister in PVC/foglio di alluminio

Jinarc 30 mg compresse

7 o 28 compresse in blister in PVC/foglio di alluminio

Jinarc 15 mg compresse + Jinarc 45 mg compresse

14 compresse in 1 PVC/foglio di alluminio blister con 7 compresse da 15 mg e 7 compresse da 45 mg
28 compresse in 2 PVC/foglio di alluminio blister con 7 compresse da 15 mg e 7 compresse da 45 mg
56 compresse in 4 PVC/foglio di alluminio blister con 7 compresse da 15 mg e 7 compresse da 45 mg

14 compresse in 1 PVC/foglio di alluminio blister in confezione a portafoglio con 7 compresse da 15 mg e 7 compresse da 45 mg
28 compresse in 2 PVC/foglio di alluminio blister in confezione a portafoglio con 7 compresse da 15 mg e 7 compresse da 45 mg
56 compresse in 4 PVC/foglio di alluminio blister in confezione a portafoglio con 7 compresse da 15 mg e 7 compresse da 45 mg

Jinarc 30 mg compresse + Jinarc 60 mg compresse

14 compresse in 1 PVC/foglio di alluminio blister con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 60 mg
28 compresse in 2 PVC/foglio di alluminio blister con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 60 mg
56 compresse in 4 PVC/foglio di alluminio blister con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 60 mg

14 compresse in 1 PVC/foglio di alluminio blister in confezione a portafoglio con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 60 mg
28 compresse in 2 PVC/foglio di alluminio blister in confezione a portafoglio con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 60 mg
56 compresse in 4 PVC/foglio di alluminio blister in confezione a portafoglio con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 60 mg

Jinarc 30 mg compresse + Jinarc 90 mg compresse

14 compresse in 1 PVC/foglio di alluminio blister con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 90 mg
28 compresse in 2 PVC/foglio di alluminio blister con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 90 mg
56 compresse in 4 PVC/foglio di alluminio blister con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 90 mg

14 compresse in 1 PVC/foglio di alluminio blister in confezione a portafoglio con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 90 mg
28 compresse in 2 PVC/foglio di alluminio blister in confezione a portafoglio con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 90 mg
56 compresse in 4 PVC/foglio di alluminio blister in confezione a portafoglio con 7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 90 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Jinarc 15 mg compresse

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

Jinarc 30 mg compresse

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

Jinarc 15 mg compresse + Jinarc 45 mg compresse

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

EU/1/15/1000/014-016 (blister in confezione a portafoglio)

Jinarc 30 mg compresse + Jinarc 60 mg compresse

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

EU/1/15/1000/017-019 (blister in confezione a portafoglio)

Jinarc 30 mg compresse + Jinarc 90 mg compresse

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

EU/1/15/1000/020-022 (blister in confezione a portafoglio)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 maggio 2015

Data del rinnovo più recente: 3 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Jinarc in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare, con ogni autorità nazionale competente, contenuto e formato del programma di istruzione, inclusi mezzi di comunicazione e modalità di distribuzione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che tutti gli operatori sanitari e i

pazienti/ persone che assistono il malato che si prevede prescrivano e/o utilizzino Jinarc abbiano accesso/ricevano il seguente pacchetto educativo.

- materiale educativo per il medico
- pacchetto informativo per il paziente

Il programma educativo si propone di garantire la conoscenza del potenziale rischio di epatotossicità, nonché di fornire una guida su come gestire il rischio e sull'importanza della prevenzione delle gravidanze prima dell'inizio e durante il trattamento con Jinarc.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- materiale formativo per gli operatori sanitari

Il materiale formativo per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- il rischio di epatotossicità associato all'uso di Jinarc
- l'importanza della prevenzione di gravidanze prima e durante il trattamento con Jinarc

Il pacchetto informativo per il paziente deve contenere:

- il foglio informativo per il paziente
- materiale di istruzione per il paziente/caregiver
- una scheda di allerta per il paziente

Il materiale di istruzione per il paziente/caregiver dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:

- il rischio di epatotossicità associato all'uso di Jinarc
- l'importanza della prevenzione di gravidanze prima e durante il trattamento con Jinarc

La scheda di allerta del paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- segni o sintomi di tossicità epatica e di disidratazione severa
- consigli su cosa fare in presenza di tali sintomi

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS) per indagare sui rischi di: <ul style="list-style-type: none">• epatotossicità associati all'uso di Jinarc. Lo studio dovrà inoltre fornire informazioni sui seguenti punti: <ul style="list-style-type: none">• esiti di gravidanze in pazienti trattate con Jinarc• modelli di utilizzo del farmaco, specialmente in termini di utilizzo fuori dalle indicazioni autorizzate e utilizzo in pazienti sopra i 50 anni di età• reazioni avverse al farmaco associate all'uso a lungo termine di Jinarc La relazione finale sullo studio dovrà essere presentata entro:	1° trimestre 2025

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jinarc 15 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 15 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

7 compresse

28 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jinarc 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 15 mg compresse

tolvaptan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jinarc 30 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 30 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

7 compresse

28 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jinarc 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 30 mg compresse

tolvaptan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 15 mg compresse

Jinarc 45 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 15 mg contiene 15 mg di tolvaptan.

Ogni compressa da 45 mg contiene 45 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Ogni confezione da 14 compresse contiene:

7 compresse da 15 mg e 7 compresse da 45 mg

Ogni confezione da 28 compresse contiene:

14 compresse da 15 mg e 14 compresse da 45 mg

Ogni confezione da 56 compresse contiene:

28 compresse da 15 mg e 28 compresse da 45 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 15 mg compresse

Jinarc 45 mg compresse

tolvaptan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

*
C

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA (blister in confezione a portafoglio)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 15 mg compresse

Jinarc 45 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 15 mg contiene 15 mg di tolvaptan.

Ogni compressa da 45 mg contiene 45 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Ogni confezione da 14 compresse contiene:

7 compresse da 15 mg e 7 compresse da 45 mg in confezione di cartone

Ogni confezione da 28 compresse contiene:

14 compresse da 15 mg e 14 compresse da 45 mg in confezione di cartone

Ogni confezione da 56 compresse contiene:

28 compresse da 15 mg e 28 compresse da 45 mg in confezione di cartone

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE A PORTAFOGLIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 15 mg compresse

Jinarc 45 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 15 mg contiene 15 mg di tolvaptan.

Ogni compressa da 45 mg contiene 45 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Ogni confezione da 14 compresse contiene:

7 compresse da 15 mg e 7 compresse da 45 mg

Ogni confezione da 28 compresse contiene:

14 compresse da 15 mg e 14 compresse da 45 mg

Ogni confezione da 56 compresse contiene:

28 compresse da 15 mg e 28 compresse da 45 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

*

☾

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jinarc 15 mg

Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 30 mg compresse

Jinarc 60 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 30 mg contiene 30 mg di tolvaptan.

Ogni compressa da 60 mg contiene 60 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Ogni confezione da 14 compresse contiene:

7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 60 mg

Ogni confezione da 28 compresse contiene:

14 compresse da 30 mg e 14 compresse da 60 mg

Ogni confezione da 56 compresse contiene:

28 compresse da 30 mg e 28 compresse da 60 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 30 mg compresse

Jinarc 60 mg compresse

tolvaptan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

*
C

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA (blister in confezione a portafoglio)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 30 mg compresse

Jinarc 60 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 30 mg contiene 30 mg di tolvaptan.

Ogni compressa da 60 mg contiene 60 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Ogni confezione da 14 compresse contiene:

7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 60 mg in confezione di cartone

Ogni confezione da 28 compresse contiene:

14 compresse da 30 mg e 14 compresse da 60 mg in confezione di cartone

Ogni confezione da 56 compresse contiene:

28 compresse da 30 mg e 28 compresse da 60 mg in confezione di cartone

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE A PORTAFOGLIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 30 mg compresse

Jinarc 60 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 30 mg contiene 30 mg di tolvaptan.

Ogni compressa da 60 mg contiene 60 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Ogni confezione da 14 compresse contiene:

7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 60 mg

Ogni confezione da 28 compresse contiene:

14 compresse da 30 mg e 14 compresse da 60 mg

Ogni confezione da 56 compresse contiene:

28 compresse da 30 mg e 28 compresse da 60 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

*

☾

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jinarc 30 mg

Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 30 mg compresse

Jinarc 90 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 30 mg contiene 30 mg di tolvaptan.

Ogni compressa da 90 mg contiene 90 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Ogni confezione da 14 compresse contiene:

7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 90 mg

Ogni confezione da 28 compresse contiene:

14 compresse da 30 mg e 14 compresse da 90 mg

Ogni confezione da 56 compresse contiene:

28 compresse da 30 mg e 28 compresse da 90 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 30 mg compresse

Jinarc 90 mg compresse

tolvaptan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

*
C

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA (blister in confezione a portafoglio)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 30 mg compresse

Jinarc 90 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 30 mg contiene 30 mg di tolvaptan.

Ogni compressa da 90 mg contiene 90 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Ogni confezione da 14 compresse contiene:

7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 90 mg in confezione di cartone

Ogni confezione da 28 compresse contiene:

14 compresse da 30 mg e 14 compresse da 90 mg in confezione di cartone

Ogni confezione da 56 compresse contiene:

28 compresse da 30 mg e 28 compresse da 90 mg in confezione di cartone

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE A PORTAFOGLIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jinarc 30 mg compresse

Jinarc 90 mg compresse

tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa da 30 mg contiene 30 mg di tolvaptan.

Ogni compressa da 90 mg contiene 90 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

Ogni confezione da 14 compresse contiene:

7 compresse da 30 mg e 7 compresse da 90 mg

Ogni confezione da 28 compresse contiene:

14 compresse da 30 mg e 14 compresse da 90 mg

Ogni confezione da 56 compresse contiene:

28 compresse da 30 mg e 28 compresse da 90 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Non masticare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

*

☾

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jinarc 30 mg

Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Jinarc 15 mg compresse
Jinarc 30 mg compresse
Jinarc 45 mg compresse
Jinarc 60 mg compresse
Jinarc 90 mg compresse
Tolvaptan

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Jinarc e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Jinarc
3. Come prendere Jinarc
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Jinarc
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Jinarc e a cosa serve

Jinarc contiene il principio attivo tolvaptan, che blocca l'effetto della vasopressina, un ormone coinvolto nella formazione di cisti nei reni di pazienti con ADPKD. Bloccando l'effetto della vasopressina, Jinarc rallenta lo sviluppo delle cisti renali nei pazienti con ADPKD, riduce i sintomi della malattia e aumenta la produzione di urina.

Jinarc è un medicinale usato per trattare una malattia chiamata "rene policistico autosomico dominante" (ADPKD). Questa malattia provoca la formazione di cisti piene di liquido nei reni, che esercitano una pressione sui tessuti circostanti e riducono la funzionalità renale, portando anche all'insufficienza renale. Jinarc è usato per trattare l'ADPKD in adulti con malattia renale cronica (CKD) di stadio da 1 a 4, con evidenza di malattia che progredisce rapidamente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Jinarc

Non prenda Jinarc

- se è allergico al tolvaptan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o se è allergico alla benzazepina o ai derivati della benzazepina (per es. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilato o mirtazapina).
- se le è stato detto che presenta livelli aumentati di enzimi epatici nel sangue che non consentono il trattamento con tolvaptan.
- se i suoi reni non funzionano (non producono urine).
- se ha una malattia che si associa a una forte riduzione del volume di sangue (per es. grave disidratazione o sanguinamento).

- se ha una malattia che aumenta i livelli di sodio nel sangue.
- se non avverte lo stimolo della sete.
- se è in stato di gravidanza.
- se sta allattando al seno.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Jinarc:

- se soffre di una malattia del fegato.
- se non è in grado di bere abbastanza acqua (vedere il paragrafo che segue "Bere una quantità sufficiente d'acqua") o se deve limitare l'assunzione di liquidi.
- se ha difficoltà a urinare (per es. ha la prostata ingrossata).
- se presenta un livello troppo alto o troppo basso di sodio nel sangue.
- se ha avuto in passato una reazione allergica a benzazepina, tolvaptan o ad altri derivati della benzazepina (per es. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilato o mirtazapina) o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di diabete.
- se le è stato detto che nel sangue ha livelli troppo elevati di una sostanza chimica chiamata acido urico (che può provocare attacchi di gotta).
- se ha una malattia renale avanzata.

Questo medicinale può impedire al fegato di funzionare in modo corretto. Pertanto, informi immediatamente il medico se dovesse manifestare segni che possono indicare potenziali problemi al fegato, come:

- nausea
- vomito
- febbre
- stanchezza
- inappetenza
- dolore addominale
- urine scure
- ittero (una colorazione gialla della pelle o degli occhi)
- prurito della pelle
- sintomi simili all'influenza (dolore articolare e muscolare associato a febbre).

Durante il trattamento con questo medicinale, il medico le prescriverà ogni mese delle analisi del sangue per controllare eventuali variazioni della funzionalità del fegato.

Bere una quantità sufficiente d'acqua

Questo medicinale provoca perdita di liquidi poiché aumenta la produzione di urina. Questa perdita di liquidi può provocare effetti indesiderati, quali secchezza della bocca e sete, ma anche effetti più gravi come problemi renali (vedere paragrafo 4). È pertanto importante che lei abbia accesso all'acqua e che ne beva una quantità sufficiente quando avverte lo stimolo della sete. Prima di andare a letto deve bere 1 o 2 bicchieri d'acqua anche se non ha sete e deve bere dell'acqua anche dopo aver urinato durante la notte. Deve fare particolare attenzione se ha una malattia che le riduce la corretta assunzione di liquidi, o se è a maggior rischio di perdita di liquidi, per esempio in caso di vomito o diarrea. In considerazione dell'aumentata produzione di urina, è altresì importante che abbia sempre accesso a un bagno.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti (sotto i 18 anni di età) perché non è stato studiato in queste fasce d'età.

Altri medicinali e Jinarc

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

I seguenti medicinali possono aumentare l'effetto di Jinarc:

- Amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir e fosamprenavir (usati per trattare l'HIV/AIDS),
- Aprepitant (usato per evitare nausea e vomito durante la chemioterapia),
- Crizotinib e imatinib (usati per trattare il cancro),
- Ketoconazolo, fluconazolo o itraconazolo (usati per trattare le infezioni fungine),
- Antibiotici macrolidi come eritromicina o claritromicina,
- Verapamil (usato per trattare le malattie del cuore e la pressione del sangue elevata),
- Ciprofloxacina (un antibiotico),
- Diltiazem (usato per trattare la pressione del sangue elevata e il dolore toracico).

I seguenti medicinali possono ridurre l'effetto di Jinarc:

- Fenitoina o carbamazepina (usate per trattare l'epilessia),
- Rifampicina, rifabutina o rifapentina (usate per trattare la tubercolosi),
- Erba di S. Giovanni, (un medicinale tradizionale a base vegetale usato per migliorare l'umore lievemente depresso o una lieve ansia).

Jinarc può aumentare l'effetto dei seguenti medicinali:

- Digossina (usata per trattare il battito cardiaco irregolare e l'insufficienza cardiaca),
- Dabigatran (usato per fluidificare il sangue),
- Sulfasalazina (usata per trattare la malattia infiammatoria intestinale o l'artrite reumatoide),
- Metformina (usata per trattare il diabete).

Jinarc può ridurre l'effetto dei seguenti medicinali:

- Analoghi della vasopressina come la desmopressina (usata per aumentare i fattori di coagulazione del sangue o per controllare la produzione di urina o l'emissione involontaria di urine durante il sonno).

Questi medicinali possono influire su Jinarc o subirne l'influenza:

- Diuretici (usati per aumentare la produzione di urina). Se assunti insieme a Jinarc possono aumentare il rischio di effetti indesiderati provocati dalla perdita di liquidi oppure possono causare problemi renali.
- Diuretici o altri medicinali per il trattamento della pressione del sangue elevata. Se assunti insieme a Jinarc possono aumentare il rischio di un abbassamento di pressione quando ci si alza dalla posizione seduta o sdraiata.
- Medicinali che aumentano il livello di sodio nel sangue o che contengono grandi quantità di sale (per es. le compresse che si sciolgono in acqua e i rimedi contro l'indigestione). Questi possono aumentare l'effetto di Jinarc. Esiste il rischio che ciò possa portare a un eccesso di sodio nel sangue.

Può comunque esserle consentito di prendere questi medicinali insieme a Jinarc. Il medico deciderà cosa è adatto a lei.

Jinarc con cibi e bevande

Non beva succo di pompelmo durante la terapia con questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Non prenda questo medicinale se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive affidabili durante l'utilizzo di questo medicinale.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcune persone possono avvertire capogiri, debolezza o stanchezza dopo la somministrazione di Jinarc. Se le dovesse succedere, non guidi, né usi strumenti o macchinari.

Jinarc contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Jinarc

Jinarc può essere prescritto soltanto da medici specializzati nel trattamento dell'ADPKD. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose

La quantità giornaliera di Jinarc è suddivisa in due dosi, una più alta dell'altra. La dose più alta deve essere assunta la mattina quando ci si alza, almeno 30 minuti prima della colazione. La dose più bassa deve essere assunta 8 ore dopo.

Le combinazioni di dose sono:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Il trattamento inizierà normalmente con una dose di 45 mg la mattina e una dose di 15 mg dopo 8 ore. Il medico aumenterà poi la dose in modo graduale fino a una combinazione massima di 90 mg alla mattina e 30 mg dopo 8 ore. Per determinare la dose migliore, il medico valuterà regolarmente la sua tollerabilità della dose prescritta. Dovrà sempre assumere la più alta combinazione di dosi tollerata prescritta dal medico.

Se sta prendendo altri medicinali che possono aumentare gli effetti di Jinarc, può ricevere dosi inferiori. In questo caso il medico può prescrivere compresse di Jinarc contenenti 30 mg o 15 mg di tolvaptan da prendere una volta al giorno, la mattina.

Modo di somministrazione

Ingerisca le compresse intere, senza masticarle, con un bicchiere d'acqua.

La dose del mattino deve essere assunta almeno 30 minuti prima della colazione. La seconda dose giornaliera può essere assunta con o senza cibo.

Se prende più Jinarc di quanto deve

Se ha preso un numero di compresse superiore alla dose prescritta, **beva molta acqua e contatti immediatamente il medico o l'ospedale locale**. Ricordi di portare con sé la confezione del medicinale, così che i medici sappiano di preciso cosa ha preso. Se prende la dose più alta molto tardi nella giornata, di notte può doversi recare al bagno più frequentemente.

Se dimentica di prendere Jinarc

Se dimentica di prendere il medicinale, dovrà prendere la dose non appena se lo ricorda il giorno stesso. Se un giorno non prende le compresse, il giorno successivo assuma la dose normale. **NON** prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza delle singole dosi.

Se interrompe il trattamento con Jinarc

Se interrompe il trattamento con questo medicinale le sue cisti renali possono crescere con la stessa rapidità di prima dell'inizio del trattamento con Jinarc. Pertanto, interrompa il trattamento con questo

medicinale soltanto se nota effetti indesiderati che richiedono cure mediche urgenti (vedere paragrafo 4) o se il medico le dice di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati, può aver bisogno di cure mediche urgenti. Smetta di prendere Jinarc e si rivolga immediatamente al medico o si rechi al più vicino ospedale se:

- Ha difficoltà a urinare.
- Nota un gonfiore del viso, delle labbra o della lingua, prurito, eruzione cutanea generalizzata o grave sibilo o mancanza di respiro (sintomi di una reazione allergica).

Jinarc può impedire al fegato di funzionare in modo corretto.

Consulti il medico se compaiono sintomi di nausea, vomito, febbre, stanchezza, inappetenza, dolore all'addome, urine scure, ittero (colore giallo della pelle o degli occhi), prurito della pelle o dolore articolare e muscolare associato a febbre.

Altri effetti indesiderati:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Sete (che richiede un'eccessiva assunzione di liquidi)
- Mal di testa
- Capogiri
- Diarrea
- Secchezza della bocca
- Aumento del bisogno di urinare, di urinare la notte, o di urinare con maggiore frequenza
- Stanchezza.

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Disidratazione
- Elevati livelli di sodio, acido urico e zucchero nel sangue
- Appetito ridotto
- Modificazioni del gusto
- Gotta
- Difficoltà a dormire
- Svenimento
- Palpitazioni
- Fiato corto
- Mal di pancia
- Sensazione di stomaco pieno o gonfio o di fastidio allo stomaco
- Stitichezza
- Bruciore di stomaco
- Funzionalità epatica fuori dalla norma
- Pelle secca
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Orticaria
- Dolore alle articolazioni
- Spasmi muscolari

- Dolore muscolare
- Debolezza generale
- Livelli aumentati degli enzimi epatici nel sangue
- Perdita di peso
- Aumento di peso.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Aumento della bilirubina (una sostanza che può provocare una colorazione gialla della pelle o degli occhi) nel sangue.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni allergiche (vedere sopra)
- Eruzione cutanea generalizzata
- Insufficienza epatica acuta (ALF)
- Livello aumentato di creatinfosfochinasi (un enzima che misura la funzionalità muscolare e cardiaca) nel sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Jinarc

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sulla confezione a portafoglio e sul blister dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Jinarc

- Il principio attivo è tolvaptan.
Ogni compressa da 15 mg di Jinarc contiene 15 mg di tolvaptan.
Ogni compressa da 30 mg di Jinarc contiene 30 mg di tolvaptan.
Ogni compressa da 45 mg di Jinarc contiene 45 mg di tolvaptan.
Ogni compressa da 60 mg di Jinarc contiene 60 mg di tolvaptan.
Ogni compressa da 90 mg di Jinarc contiene 90 mg di tolvaptan.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2), amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, lacca di alluminio contenente indaco carminio.

Descrizione dell'aspetto di Jinarc e contenuto della confezione

I diversi dosaggi delle compresse di Jinarc hanno forme diverse e diverse diciture impresse:
Compressa da 15 mg: blu, triangolare, con impresso "OTSUKA" e "15" su un lato.

Compressa da 30 mg: blu, rotonda, con impresso "OTSUKA" e "30" su un lato.
Compressa da 45 mg: blu, quadrata, con impresso "OTSUKA" e "45" su un lato.
Compressa da 60 mg: blu, di forma rettangolare modificata, con impresso "OTSUKA" e "60" su un lato.
Compressa da 90 mg: blu, pentagonale, con impresso "OTSUKA" e "90" su un lato.

Il medicinale è disponibile nelle seguenti confezioni:

Jinarc 15 mg compresse: confezioni contenenti 7 compresse o 28 compresse

Jinarc 30 mg compresse: confezioni contenenti 7 compresse o 28 compresse

Jinarc 45 mg compresse + Jinarc 15 mg compresse: confezioni (blister con o senza confezione a portafoglio) contenenti

14 compresse (7 compresse di dosaggio maggiore + 7 compresse di dosaggio inferiore),
28 compresse (14 compresse di dosaggio maggiore + 14 compresse di dosaggio inferiore) o
56 compresse (28 compresse di dosaggio maggiore + 28 compresse di dosaggio inferiore).

Jinarc 60 mg compresse + Jinarc 30 mg compresse: confezioni (blister con o senza confezione a portafoglio) contenenti

14 compresse (7 compresse di dosaggio maggiore + 7 compresse di dosaggio inferiore),
28 compresse (14 compresse di dosaggio maggiore + 14 compresse di dosaggio inferiore) o
56 compresse (28 compresse di dosaggio maggiore + 28 compresse di dosaggio inferiore).

Jinarc 90 mg compresse + Jinarc 30 mg compresse: confezioni (blister con o senza confezione a portafoglio) contenenti

14 compresse (7 compresse di dosaggio maggiore + 7 compresse di dosaggio inferiore),
28 compresse (14 compresse di dosaggio maggiore + 14 compresse di dosaggio inferiore) o
56 compresse (28 compresse di dosaggio maggiore + 28 compresse di dosaggio inferiore).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

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

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per tolvaptan (indicato per gli adulti con rene policistico autosomico dominante (ADPKD)), le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sul rischio di creatinfosfochinasi ematica (CPK) aumentata, delle segnalazioni spontanee che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale, e di un de-challenge positivo, il PRAC ritiene che una relazione causale tra tolvaptan (indicato per gli adulti con rene policistico autosomico dominante (ADPKD)) e l'aumento della CPK sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni di prodotto dei prodotti contenenti tolvaptan (indicato per gli adulti con ADPKD) devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tolvaptan (indicato per gli adulti con rene policistico autosomico dominante (ADPKD)) il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti tolvaptan (indicato per gli adulti con rene policistico autosomico dominante (ADPKD)) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.