

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jinarc 15 mg comprimidos

Cada comprimido contém 15 mg de tolvaptano.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de 15 mg contém aproximadamente 35 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Jinarc 30 mg comprimidos

Cada comprimido contém 30 mg de tolvaptano.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de 30 mg contém aproximadamente 70 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Jinarc 45 mg comprimidos

Cada comprimido contém 45 mg de tolvaptano.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de 45 mg contém aproximadamente 12 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Jinarc 60 mg comprimidos

Cada comprimido contém 60 mg de tolvaptano.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de 60 mg contém aproximadamente 16 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Jinarc 90 mg comprimidos

Cada comprimido contém 90 mg de tolvaptano.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido de 90 mg contém aproximadamente 24 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Jinarc 15 mg comprimidos

Azul, triangular (eixo maior: 6,58 mm, eixo menor: 6,20 mm), ligeiramente convexo, gravado com “OTSUKA” e “15” num dos lados.

Jinarc 30 mg comprimidos

Azul, redondo (diâmetro: 8 mm), ligeiramente convexo, gravado com “OTSUKA” e “30” num dos lados.

Jinarc 45 mg comprimidos

Azul, quadrado (6,8 mm de lado, eixo maior 8,2 mm), ligeiramente convexo, gravado com “OTSUKA” e “45” num dos lados.

Jinarc 60 mg comprimidos

Azul, retangular modificado (eixo maior 9,9 mm, eixo menor 5,6 mm), ligeiramente convexo, gravado com “OTSUKA” e “60” num dos lados.

Jinarc 90 mg comprimidos

Azul, pentagonal (eixo maior 9,7 mm, eixo menor 9,5 mm), ligeiramente convexo, gravado com “OTSUKA” e “90” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Jinarc é indicado para abrandar a progressão do desenvolvimento de quistos e insuficiência renal da doença poliquística renal autossômica dominante (DPRAD) em adultos com doença renal crónica (DRC) em estádios 1 a 4 no início do tratamento com indícios de doença em rápida progressão (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com tolvaptano deve ser iniciado e monitorizado sob a supervisão de médicos com experiência no tratamento de DPRAD e conhecimento pleno dos riscos da terapia com tolvaptano incluindo toxicidade hepática e requisitos de monitorização (ver secção 4.4).

Posologia

Jinarc deve ser administrado duas vezes por dia em regimes de dose dividida de 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ou 90 mg + 30 mg. A dose matinal deve ser tomada pelo menos 30 minutos antes da refeição da manhã. A segunda dose diária pode ser tomada com ou sem alimentos. De acordo com estes regimes de dose dividida, as doses diárias totais são de 60 mg, 90 mg ou 120 mg.

Titulação da dose

A dose inicial é de 60 mg de tolvaptano por dia como regime de dose dividida de 45 mg + 15 mg (45 mg tomados ao acordar e antes da refeição da manhã e 15 mg tomados 8 horas mais tarde). A dose inicial deve ser aumentada para um regime de dose dividida de 90 mg de tolvaptano (60 mg + 30 mg) por dia e depois para um regime alvo de dose dividida de 120 mg de tolvaptano (90 mg + 30 mg) por dia, caso seja tolerado, com pelo menos intervalos semanais entre as titulações. A titulação da dose tem de ser efetuada com prudência para assegurar que as doses elevadas não sejam mal toleradas devido a uma titulação excessivamente rápida. As doses dos doentes poderão ser reduzidas com base na tolerabilidade. Os doentes têm de ser mantidos na dose mais elevada tolerável de tolvaptano.

O objetivo da titulação da dose é bloquear a atividade da vasopressina no recetor V2 renal da forma mais completa e constante possível, mantendo ao mesmo tempo um equilíbrio de fluidos aceitável (ver secção 4.4).

Recomendam-se medições da osmolalidade urinária para monitorizar a adequação da inibição da vasopressina. A monitorização periódica da osmolalidade plasmática ou do sódio sérico (para calcular a osmolalidade plasmática) e/ou do peso corporal deve ser considerada para monitorizar o risco de desidratação secundária aos efeitos aquaréticos de tolvaptano em caso de ingestão insuficiente de água pelo doente.

A segurança e eficácia de Jinarc na DRC em estágio 5 não foram devidamente exploradas e portanto o tratamento com tolvaptano deve ser descontinuado se a insuficiência renal progredir para DRC em

estádio 5 (ver secção 4.4).

A terapia tem de ser interrompida se a capacidade para beber ou a acessibilidade a água for limitada (ver secção 4.4).

Tolvaptano não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5). Os doentes devem receber instruções para beberem quantidades suficientes de água ou outros fluidos aquosos (ver secção 4.4).

Ajuste da dose para doentes a tomar inibidores fortes do CYP3A

Nos doentes a tomar inibidores fortes do CYP3A (ver secção 4.5), as doses de tolvaptano têm de ser reduzidas da seguinte forma:

Dose dividida diária de tolvaptano	Dose reduzida (uma vez por dia)
90 mg + 30 mg	30 mg (redução adicional para 15 mg se 30 mg não forem bem tolerados)
60 mg + 30 mg	30 mg (redução adicional para 15 mg se 30 mg não forem bem tolerados)
45 mg + 15 mg	15 mg

Ajuste da dose para doentes a tomar inibidores moderados do CYP3A

Nos doentes a tomar inibidores moderados do CYP3A, as doses de tolvaptano têm de ser reduzidas da seguinte forma:

Dose dividida diária de tolvaptano	Dose dividida reduzida
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Terão de ser consideradas reduções adicionais se os doentes não conseguirem tolerar as doses reduzidas de tolvaptano.

Populações especiais

População idosa

O aumento da idade não tem efeito nas concentrações plasmáticas de tolvaptano. Estão disponíveis dados limitados sobre a segurança e a eficácia de tolvaptano em doentes com DPRAD com mais de 55 anos (ver secção 5.1).

Compromisso renal

Tolvaptano é contraindicado em doentes anúricos (ver secção 4.3).

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal.

Não foram realizados ensaios clínicos em indivíduos com índices de taxa de filtração glomerular < 10 ml/min ou em doentes sujeitos a diálise. O risco de lesões hepáticas em doentes com função renal gravemente reduzida (isto é, taxa de filtração glomerular [eGFR] estimada < 20) pode aumentar; estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade hepática. Os dados relativos aos doentes com DRC em estágio 4 precoce são mais limitados do que os relativos aos doentes no estágio 1, 2 ou 3 (ver secção 5.1). Os dados relativos aos doentes com DRC em estágio 4 tardio (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²) são limitados. Não existem dados disponíveis para doentes com CRD em estágio 5. O tratamento com tolvaptano deve ser descontinuado se a insuficiência renal progredir para DRC em estágio 5 (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Nos doentes com compromisso hepático grave, os benefícios e riscos do tratamento com Jinarc têm de ser cuidadosamente avaliados. Os doentes devem ser cuidadosamente controlados e as enzimas hepáticas devem ser regularmente monitorizadas (ver secção 4.4).

Jinarc é contraindicado em doentes com enzimas hepáticas elevadas e/ou sinais ou sintomas de lesão hepática antes do início do tratamento que satisfaçam os requisitos para descontinuação permanente do tolvaptano (ver secções 4.3 e 4.4).

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classes de Child-Pugh A e B).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de tolvaptano em crianças e adolescentes não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Tolvaptano não é recomendado no grupo etário pediátrico.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos, sem mastigar, com um copo de água.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou à benzazepina ou seus derivados (ver secção 4.4)
- Enzimas hepáticas elevadas e/ou sinais ou sintomas de lesão hepática antes do início do tratamento que satisfaçam os requisitos para descontinuação permanente do tolvaptano (ver secção 4.4)
- Anúria
- Depleção do volume
- Hipernatremia
- Doentes que não conseguem ter perceção da sede ou responder à sede
- Gravidez (ver secção 4.6)
- Aleitamento (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Toxicidade hepática idiossincrática

Tolvaptano foi associado a elevações idiossincráticas da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase (ALT e AST) no sangue com casos infrequentes de elevações concomitantes da bilirrubina total (BT).

Na experiência pós-comercialização com tolvaptano na DPRAD, foi notificada insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático.

Num ensaio controlado por placebo, em dupla ocultação em doentes com DDPRAD, o período de aparecimento de lesão hepatocelular (por elevações da ALT $> 3 \times$ LSN) foi dentro de 3 a 14 meses após o início do tratamento e estes aumentos foram reversíveis, com a ALT a voltar a $< 3 \times$ LSN dentro de 1 a 4 meses. Embora estas elevações concomitantes fossem reversíveis com a descontinuação imediata de tolvaptano, representam um potencial de lesão hepática significativa. Alterações semelhantes com outros medicamentos foram associadas ao potencial de causar lesões hepáticas irreversíveis e potencialmente fatais (ver secção 4.8).

Os médicos que receitam o medicamento têm de cumprir totalmente as medidas de segurança exigidas abaixo.

Para minimizar o risco de lesões hepáticas significativas e/ou irreversíveis, são necessárias análises sanguíneas de transaminases hepáticas e bilirrubina antes de iniciar o tratamento com Jinarc, que continuarão mensalmente durante 18 meses e a intervalos regulares de 3 meses daí em diante. Recomenda-se a monitorização concomitante de sintomas que possam indicar lesão hepática (como
--

fadiga, anorexia, náuseas, desconforto abdominal superior direito, vômitos, febre, erupção cutânea, prurido, urina escura ou ícterícia).

Se um doente apresentar níveis anormais de ALT, AST ou BT antes do início do tratamento que satisfaçam os critérios de descontinuação permanente (ver abaixo), o uso de tolvaptano é contraindicado (ver secção 4.3). No caso de níveis basais anormais abaixo dos limites para a descontinuação permanente, o tratamento só pode ser iniciado se os potenciais benefícios do tratamento superarem os potenciais riscos, devendo os testes da função hepática continuar com maior frequência. Recomenda-se o parecer de um hepatologista.

Durante os primeiros 18 meses de tratamento, Jinarc só pode ser fornecido a doentes cujo médico tenha determinado que a função hepática suporta a continuação da terapia.

Com o aparecimento de sintomas ou sinais compatíveis com lesão hepática ou se forem detetados aumentos anormais de ALT ou AST clinicamente significativos durante o tratamento, a administração de Jinarc tem de ser imediatamente interrompida, sendo necessário repetir as análises, incluindo ALT, AST, BT e fosfatase alcalina (AP), o mais rapidamente possível (idealmente dentro de 48 a 72 horas). As análises devem continuar com maior frequência até os sintomas/sinais/anomalias laboratoriais estabilizarem ou se resolverem, altura essa em que Jinarc pode ser reiniciado.

A prática clínica corrente sugere que a terapia com Jinarc deve ser interrompida após confirmação de níveis de transaminases sustentados ou aumentados e descontinuada de forma permanente caso persistam aumentos significativos e/ou sintomas clínicos de lesão hepática.

As orientações recomendadas para a descontinuação permanente incluem:

- ALT ou AST > 8 vezes o LSN
- ALT ou AST > 5 vezes o LSN durante mais de 2 semanas
- ALT ou AST > 3 vezes o LSN e (BT > 2 vezes o LSN ou Relação Internacional Normalizada [INR] >1,5)
- ALT ou AST > 3 vezes o LSN com os sintomas persistentes de lesão hepática indicados acima.

Se os níveis de ALT e AST permanecerem abaixo de 3 vezes o LSN, a terapia com Jinarc pode prosseguir com prudência, com monitorização frequente com doses iguais ou mais baixas, à medida que os níveis de transaminases parecem estabilizar durante a continuação da terapia em alguns doentes.

Acesso a água

Tolvaptano pode causar reações adversas relacionadas com a perda de água, como sede, poliúria, nictúria e polaquiúria (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes devem ter acesso a água (ou outros fluidos aquosos) e devem conseguir beber quantidades suficientes destes líquidos (ver secção 4.2). Os doentes devem receber instruções para beberem água ou outros fluidos aquosos ao primeiro sinal de sede a fim de evitar sede excessiva ou desidratação.

Além disso, os doentes têm de beber 1 a 2 copos de líquido antes da hora de deitar, independentemente da perceção da sede, e têm de repor os líquidos durante a noite com cada episódio de nictúria.

Desidratação

O estado de volume deve ser monitorizado nos doentes a tomar tolvaptano porque o tratamento com tolvaptano pode resultar em desidratação intensa, o que constitui um fator de risco para a disfunção renal. Recomenda-se a monitorização exata do peso corporal. Uma redução progressiva do peso corporal pode ser um sinal precoce de desidratação progressiva. Caso a desidratação se torne evidente, tome as medidas apropriadas, que podem incluir a necessidade de interromper ou reduzir a dose de tolvaptano e aumentar a ingestão de fluidos. Devem ser tomadas precauções especiais em doentes com doenças que comprometem a ingestão apropriada de fluidos ou com um risco acrescido de perda de água, por exemplo, no caso de vômitos ou diarreia.

Obstrução do fluxo de excreção urinária

A excreção urinária tem de ser assegurada. Os doentes com obstrução parcial do fluxo de excreção urinária, como por exemplo doentes com hipertrofia da próstata ou dificuldades de micção, têm um risco acrescido de desenvolverem retenção aguda.

Equilíbrio de fluidos e eletrólitos

Deve monitorizar-se, em todos os doentes, o estado dos fluidos e eletrólitos. A administração de tolvaptano induz aquarese profusa e pode causar desidratação e aumentos do sódio sérico (ver secção 4.8) e é contraindicada em doentes com hipernatremia (ver secção 4.3). Por conseguinte, a creatinina sérica, os eletrólitos e os sintomas de desequilíbrios eletrolíticos (por exemplo, tonturas, desmaios, palpitações, confusão, fraqueza, instabilidade da marcha, hiperreflexia, convulsões, coma) têm de ser avaliados antes e depois do início do tratamento com tolvaptano para monitorizar a desidratação.

Durante o tratamento prolongado, os eletrólitos têm de ser monitorizados pelo menos a intervalos de três meses.

Anomalias do sódio sérico

As anomalias do sódio anteriores ao tratamento (hiponatremia ou hipernatremia) têm de ser corrigidas antes do início da terapia com tolvaptano.

Anafilaxia

Na experiência pós-comercialização, a anafilaxia (incluindo o choque anafilático e a erupção cutânea generalizada) foi notificada muito raramente após a administração de tolvaptano. Este tipo de reação ocorreu após a primeira administração de tolvaptano. Os doentes têm que ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Doentes com reações conhecidas de hipersensibilidade à benzazepina ou aos seus derivados (por exemplo, benazepril, conivaptano, mesilato de fenoldopam ou mirtazapina) podem correr o risco de reações de hipersensibilidade ao tolvaptano (ver secção 4.3).

Em caso de ocorrência de reação anafilática ou de outras reações alérgicas graves, a administração de tolvaptano deve ser imediatamente descontinuada e a terapia apropriada iniciada. Uma vez que a hipersensibilidade é uma contraindicação (ver secção 4.3), o tratamento nunca deve ser reiniciado após uma reação anafilática ou outras reações alérgicas graves.

Diabetes mellitus

Os doentes diabéticos com uma concentração elevada de glicose (por exemplo, acima de 300 mg/dl) podem apresentar pseudo-hiponatremia. Este quadro clínico deve excluir-se antes e durante o tratamento com tolvaptano.

Tolvaptano pode causar hiperglicemia (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes diabéticos tratados com tolvaptano devem ser controlados com cuidado. Isto aplica-se particularmente a doentes com diabetes de tipo II inadequadamente controlada.

Aumentos do ácido úrico

A depuração diminuída de ácido úrico pelo rim é um efeito conhecido de tolvaptano. Num ensaio controlado por placebo, em dupla ocultação, em doentes com DPRAD, foi notificado aumento do ácido úrico potencialmente significativo em termos clínicos (superior a 10 mg/dl) a uma taxa mais elevada nos doentes a tomar tolvaptano (6,2 %) em comparação com os doentes tratados com placebo (1,7 %). Foram notificadas com mais frequência reações adversas de gota em doentes tratados com tolvaptano (28/961, 2,9 %) do que em doentes a receber placebo (7/483, 1,4 %). Além disso, foi observado o uso aumentado de alopurinol e outros medicamentos utilizados para controlar a gota no

ensaio controlado por placebo, em dupla ocultação. Os efeitos no ácido úrico sérico são atribuíveis às alterações hemodinâmicas renais reversíveis que ocorrem em resposta aos efeitos de tolvaptano na osmolalidade urinária e podem ser clinicamente relevantes. No entanto, os casos de aumento do ácido úrico e/ou de gota não foram graves e não causaram descontinuação da terapia no ensaio controlado por placebo, em dupla ocultação. As concentrações de ácido úrico devem ser avaliadas antes do início da terapia com Jinarc e conforme indicado durante o tratamento com base nos sintomas.

Efeito de tolvaptano na taxa de filtração glomerular (GFR)

Foi observada uma redução reversível da GFR em ensaios de DPRAD no início do tratamento com tolvaptano.

Doença renal crônica

Os dados de segurança e eficácia de Jinarc disponíveis relativos aos doentes com DRC em estágio 4 tardio ($eGFR < 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) são limitados. Não existem dados disponíveis para doentes com DRC em estágio 5. O tratamento com tolvaptano deve ser descontinuado se a insuficiência renal progredir para DRC em estágio 5.

Lactose

Jinarc contém lactose como excipiente. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar estemedicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética de tolvaptano

Inibidores do CYP3A

O uso concomitante de medicamentos que são inibidores moderados do CYP3A (por exemplo, amprenavir, aprepitante, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) ou inibidores fortes do CYP3A (por exemplo, itraconazol, cetoconazol, ritonavir, claritromicina) aumenta a exposição a tolvaptano.

A coadministração de tolvaptano e cetoconazol resultou num aumento de 440 % da área sob a curva da concentração-tempo (AUC) e num aumento de 248 % da concentração plasmática máxima observada ($C_{\max}$) para o tolvaptano.

A coadministração de tolvaptano e fluconazol, um inibidor moderado do CYP3A, levou a aumentos de 200 % e de 80 % da AUC e da $C_{\max}$ do tolvaptano, respetivamente.

A coadministração de tolvaptano com sumo de toranja, um inibidor moderado a forte do CYP3A, produziu uma duplicação das concentrações máximas de tolvaptano ($C_{\max}$).

A redução da dose de tolvaptano é recomendada para os doentes enquanto estiverem a tomar inibidores moderados ou fortes do CYP3A (ver secção 4.2). Os doentes a tomar inibidores moderados ou fortes do CYP3A têm de ser controlados com prudência, em particular se os inibidores forem tomados com frequência superior a uma vez por dia.

Indutores do CYP3A

O uso concomitante de medicamentos que sejam indutores potentes do CYP3A (por exemplo, rifampicina) diminui a exposição e eficácia de tolvaptano. A coadministração de tolvaptano com rifampicina reduz a $C_{\max}$ e a AUC de tolvaptano em cerca de 85 %. Por conseguinte, a administração concomitante de tolvaptano com indutores potentes do CYP3A (por exemplo, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenitoína, carbamazepina e hipericão) deve ser evitada.

Coadministração com medicamentos que aumentam a concentração sérica de sódio

Não há experiência de ensaios clínicos controlados com o uso concomitante de tolvaptano e solução hipertônica de cloreto de sódio, formulações orais de sódio e medicamentos que aumentem a concentração sérica de sódio. Os medicamentos com elevado teor de sódio, como por exemplo preparações analgésicas efervescentes e certos tratamentos para a dispepsia que contêm sódio, também podem aumentar a concentração sérica de sódio. O uso concomitante de tolvaptano com medicamentos que aumentem a concentração sérica de sódio pode resultar num risco mais elevado de desenvolvimento de hipernatremia (ver secção 4.4) e, por conseguinte, não é recomendado.

Diuréticos

Tolvaptano não foi extensamente estudado na DPRAD em combinação com diuréticos. Ainda que não pareça haver um efeito sinérgico ou cumulativo do uso concomitante de tolvaptano com diuréticos da ansa e tiazidas, cada classe de agentes tem o potencial de levar a desidratação intensa, o que constitui um fator de risco para a disfunção renal. Se a desidratação ou disfunção renal se tornarem evidentes, devem ser tomadas as medidas apropriadas que podem incluir a necessidade de interromper ou reduzir as doses de tolvaptano e/ou de diuréticos e aumentar a ingestão de fluidos. Outras causas potenciais de disfunção renal ou desidratação devem ser avaliadas e abordadas.

Efeito de tolvaptano na farmacocinética de outros medicamentos

Substratos do CYP3A

Em indivíduos saudáveis, tolvaptano, um substrato do CYP3A, não teve efeito sobre as concentrações plasmáticas de alguns outros substratos do CYP3A (por exemplo, varfarina ou amiodarona).

Tolvaptano aumentou os níveis plasmáticos da lovastatina em 1,3 a 1,5 vezes. Ainda que este aumento não tenha relevância clínica, indica que tolvaptano pode aumentar potencialmente a exposição a substratos do CYP3A4.

Substratos transportadores

Substratos da glicoproteína-P: Estudos *in vitro* indicam que tolvaptano é um substrato e inibidor competitivo da glicoproteína-P (P-gp). As concentrações de digoxina no estado estacionário foram aumentadas (aumento de 1,3 vezes na concentração plasmática máxima observada [C_{max}] e aumento de 1,2 vezes na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ao longo do intervalo de dosagem [AUC_t]) quando esta foi coadministrada com doses múltiplas de 60 mg de tolvaptano uma vez por dia. Os doentes a tomar digoxina ou outros substratos terapêuticos estreitos P-gp (por exemplo, dabigatran) devem, por conseguinte, ser controlados com prudência e avaliados quanto a efeitos excessivos quando tratados com tolvaptano.

OATP1B1/OAT3/BCRP e OCT1: Estudos *in vitro* indicam que tolvaptano ou o seu metabolito oxobutírico podem ter o potencial para inibir os transportadores OATP1B1, OAT3, BCRP e OCT1. A coadministração de tolvaptano (90 mg) com rosuvastatina (5 mg), um substrato de BCRP, aumentou a C_{max} e a AUC_t de rosuvastatina em 54 % e 69 %, respetivamente. Se forem coadministrados substratos de BCRP (por exemplo, sulfasalazina) com tolvaptano, os doentes têm de ser controlados com prudência e avaliados quanto aos efeitos excessivos destes medicamentos.

A administração de rosuvastatina (substrato de OATP1B1) ou furosemida (substrato de OAT3) a indivíduos saudáveis com concentrações plasmáticas elevadas do metabolito ácido oxobutírico (inibidor de OATP1B1 e OAT3) não alterou significativamente a farmacocinética de rosuvastatina ou furosemida. As estatinas vulgarmente utilizadas no ensaio de referência de fase 3 de tolvaptano (por exemplo, rosuvastatina e pitavastatina) são substratos de OATP1B1 ou OATP1B3, no entanto não foi observada qualquer diferença no perfil de acontecimentos adversos durante o ensaio de referência de fase 3 de tolvaptano na DPRAD.

Se forem coadministrados substratos de OCT1 (por exemplo, metformina) com tolvaptano, os doentes têm de ser controlados com prudência e avaliados quanto aos efeitos excessivos destes medicamentos.

Diuréticos ou medicamentos anti-hipertensivos não diuréticos

A tensão arterial em pé não foi medida por rotina nos ensaios da DPRAD. Assim, não pode ser excluído um risco de hipotensão ortostática/postural devido a interação farmacodinâmica com tolvaptano.

Coadministração com análogos da vasopressina

Para além do seu efeito aquarético renal, o tolvaptano é capaz de bloquear os recetores vasculares V2 da vasopressina envolvidos na libertação de fatores de coagulação (por exemplo, fator de von Willebrand) a partir das células endoteliais. Por conseguinte, o efeito dos análogos da vasopressina, como por exemplo a desmopressina, pode ser atenuado em doentes que utilizem esses análogos para prevenir ou controlar a hemorragia quando coadministrados com o tolvaptano. Não se recomenda a administração de Jinarc com análogos da vasopressina.

Tabagismo e álcool

Os dados relativos ao historial de tabagismo ou álcool nos ensaios da DPRAD são demasiado limitados para determinar as possíveis interações do tabagismo e do álcool com a eficácia e a segurança do tratamento da DPRAD com tolvaptano.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tolvaptano em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Jinarc não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Jinarc é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se tolvaptano é excretado no leite humano. Estudos em ratos revelaram excreção de tolvaptano no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Jinarc é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Os estudos em animais revelaram efeitos sobre a fertilidade (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Jinarc sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas deve ter-se em consideração que poderão ocorrer ocasionalmente tonturas, astenia ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas farmacodinamicamente previsíveis e notificadas com maior frequência são a sede, poliúria, nictúria e polaquiúria, que ocorrem em cerca de 55 %, 38 %, 29 % e 23 % dos doentes, respetivamente. Além disso, tolvaptano foi associado a elevações idiossincráticas da alanina aminotransferase (ALT; 4,4 %) e da aspartato aminotransferase (AST; 3,1 %) no sangue com casos infrequentes de elevações concomitantes da bilirrubina total (BT; 0,2 %).

Lista tabelada de reações adversas

As incidências de reações adversas a medicamentos (RAM) associadas à terapêutica com tolvaptano encontram-se na tabela em baixo. A tabela baseia-se nas reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos e/ou na utilização pós-comercialização.

Todas as RAM são apresentadas na lista por classes de sistemas de órgãos e frequência; muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

A frequência das reações adversas notificadas durante a fase de pós-comercialização não pode ser determinada, uma vez que derivam de relatos espontâneos. Consequentemente, a frequência destas reações adversas é qualificada como "desconhecido".

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário				Choque anafilático, Erupção cutânea generalizada
Doenças do metabolismo e da nutrição	Polidipsia	Desidratação, Hipernatremia, Apetite diminuído, Hiperuricemia, Hiperglicemia, Gota		
Perturbações do foro psiquiátrico		Insónia		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, Tonturas	Disgeusia, Síncope		
Cardiopatias		Palpitações		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia		
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Boca seca	Dor abdominal Distensão abdominal, Obstipação, Dispepsia, Doença de refluxo gastroesofágico		
Afeções hepatobiliares		Função hepática anormal		Insuficiência hepática aguda ¹
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Xerose cutânea, Erupção cutânea, Prurido, Urticária		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia, Espasmos musculares, Mialgia		

	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças renais e urinárias	Nictúria, Polaquiúria, Poliúria			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga, Sede	Astenia		
Exames complementares de diagnóstico		Alanina aminotransferase aumentada, Aspartato aminotransferase aumentada, Peso diminuído, Peso aumentado	Bilirrubina aumentada	Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea

¹ observado na pós-comercialização de tolvaptano na DPRAD. Foi necessário transplante hepático.

Descrição das reações adversas selecionadas

Resultados analíticos

Foi observado o aumento ($> 3 \times$ o limite superior normal [LSN]) da ALT em 4,4 % (42/958) dos doentes em tratamento com tolvaptano e em 1,0 % (5/484) dos doentes a tomar placebo, enquanto que se observou o aumento ($> 3 \times$ LSN) da AST em 3,1 % (30/958) dos doentes em tratamento com tolvaptano e em 0,8 % (4/484) dos doentes a tomar placebo num ensaio clínico em dupla ocultação, controlado por placebo, em doentes com DPRAD. Dois (2/957, 0,2 %) destes doentes tratados com tolvaptano, bem como um terceiro doente de um ensaio clínico de extensão aberto, apresentaram aumentos nos níveis de enzimas hepáticas ($> 3 \times$ LSN) com aumentos concomitantes dos níveis de BT ($> 2 \times$ LSN).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Doses orais únicas até 480 mg (4 vezes a dose diária máxima recomendada) e doses múltiplas até 300 mg uma vez por dia durante 5 dias foram bem toleradas em ensaios em indivíduos saudáveis. Não existe antídoto específico para a intoxicação de tolvaptano. É de prever que os sinais e sintomas de sobredosagem aguda sejam os do efeito farmacológico excessivo: um aumento da concentração sérica de sódio, poliúria, sede e desidratação/hipovolemia.

Não se observou mortalidade em ratos ou cães após doses orais únicas de 2.000 mg/kg (dose máxima viável). Uma dose oral única de 2.000 mg/kg foi letal em ratinhos e os sintomas de toxicidade em ratinhos afetados incluíram atividade locomotora diminuída, andar cambaleante, tremor e hipotermia.

Em doentes com suspeita de sobredosagem de tolvaptano, recomenda-se a avaliação dos sinais vitais, das concentrações de eletrólitos, do ECG e do estado dos fluidos. A substituição apropriada de água e/ou de eletrólitos deve continuar até a aquarese diminuir. A diálise poderá não ser eficaz na remoção de tolvaptano devido à sua elevada afinidade de ligação para a proteína plasmática humana (> 98 %).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Diuréticos, antagonistas da vasopressina, código ATC: C03XA01.

Mecanismo de ação

Tolvaptano é um antagonista da vasopressina que bloqueia especificamente a ligação da vasopressina arginina (AVP) nos recetores V2 das partes distais do nefrónio. A afinidade de tolvaptano para o recetor V2 humano é 1,8 vezes a da AVP natural.

Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos farmacodinâmicos de tolvaptano foram determinados em indivíduos saudáveis e indivíduos com DPRAD nos estádios 1 a 4 de DRC. Os efeitos sobre a depuração de água livre e o volume de urina são evidentes em todos os estádios de DRC com efeitos absolutos menores observados em estádios posteriores, consistentes com o número decrescente de nefrónios totalmente funcionais. Foram observadas também reduções agudas do volume renal total médio após 3 semanas de terapia em todos os estádios de DRC, variando de -4,6 % para a DRC em estágio 1 a -1,9 % para a DRC em estágio 4.

Eficácia e segurança clínicas

O programa clínico para o desenvolvimento dos comprimidos de tolvaptano para o tratamento da DPRAD concentra-se principalmente num ensaio único de referência, multinacional, de fase 3, aleatorizado e controlado por placebo, no qual a segurança e a eficácia a longo prazo de regimes de dose dividida oral de tolvaptano (titulada entre 60 mg/dia e 120 mg/dia) foram comparadas com placebo em 1.445 participantes adultos com DPRAD.

No total, foram concluídos 14 ensaios clínicos envolvendo tolvaptano a nível mundial para corroborar a indicação para a DPRAD, incluindo 8 ensaios nos EUA, 1 nos Países Baixos, 3 no Japão, 1 na Coreia e o ensaio multinacional de referência de fase 3.

O ensaio de referência de fase 3 (TEMPO 3:4, 156-04-251) incluiu participantes de 129 centros nas Américas, Japão, Europa e outros países. O principal objetivo deste ensaio era avaliar a eficácia a longo prazo de tolvaptano na DPRAD através da taxa de variação (normalizada como percentagem; %) do volume renal total (VRT) para os participantes tratados com tolvaptano em comparação com os participantes tratados com placebo. Neste ensaio, um total de 1.445 doentes adultos (com idades compreendidas entre os 18 e os 50 anos) com indícios de DPRAD precoce em rápida progressão (satisfazendo os critérios modificados de Ravine, VRT $\geq$ 750 ml, depuração estimada de creatinina $\geq$ 60 ml/min) foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para o tratamento com tolvaptano ou placebo. Os doentes foram tratados durante um período até 3 anos.

Os grupos de tolvaptano (n = 961) e de placebo (n = 484) foram bem equiparados em termos de género com uma média de idade de 39 anos. Os critérios de inclusão identificaram os doentes que, na linha basal, apresentavam indícios de progressão precoce da doença. Na linha basal, os doentes tinham uma taxa de filtração glomerular média estimada (eGFR) de 82 ml/min/1,73 m² (Doença Renal Crónica -Colaboração Epidemiológica, DRC-EPI) com 79 % com hipertensão e um VRT médio de 1.692 ml (ajuste de altura 972 ml/m). Aproximadamente 35 % dos participantes tinham DRC em estágio 1, 48 % DRC em estágio 2 e 17 % DRC em estágio 3 (eGFR_{DRC-EPI}). Embora estes critérios fossem úteis para enriquecer a população do estudo com doentes que estavam em rápida progressão, as análises de subgrupos baseadas em critérios de estratificação (idade, VRT, GFR, albuminúria, hipertensão) indicaram que a presença desses fatores de risco em idades mais jovens prevê uma progressão mais rápida da doença.

Os resultados do parâmetro de avaliação primário, a taxa de variação do VRT dos participantes

aleatorizados para o tolvaptano (normalizada como porcentagem, %) para a taxa de variação dos participantes a tomar placebo, foram estatisticamente muito significativos. A taxa de aumento do VRT ao longo de 3 anos foi significativamente menor para os participantes tratados com tolvaptano do que para os participantes a tomar placebo: 2,80 % por ano *versus* 5,51 % por ano, respetivamente (relação da média geométrica 0,974; IC de 95 %, 0,969 a 0,980; $p < 0,0001$).

Os parâmetros de avaliação secundários pré-especificados foram testados sequencialmente. O principal parâmetro de avaliação secundário composto (progressão da DPRAD) foi o tempo até aos múltiplos acontecimentos de progressão clínica de:

- 1) Agravamento da função renal (definido como uma redução de 25 % persistente [reproduzida ao longo de pelo menos 2 semanas] da creatinina sérica recíproca durante o tratamento [desde o fim da titulação até à última consulta a tomar o medicamento])
- 2) Dor renal clinicamente significativa (definida como exigindo a prescrição de baixa, analgésicos de último recurso, narcóticos e antinocicetivos, intervenções radiológicas ou cirúrgicas)
- 3) Agravamento da hipertensão
- 4) Agravamento da albuminúria

A taxa relativa de acontecimentos relacionados com a DPRAD diminuiu 13,5 % nos doentes tratados com tolvaptano (relação de risco, 0,87; IC de 95 %, 0,78 a 0,97; $p = 0,0095$).

O resultado do principal parâmetro de avaliação secundário composto é essencialmente atribuído aos efeitos sobre o agravamento da função renal e à dor renal clinicamente significativa. Os acontecimentos envolvendo a função renal foram 61,4 % menos prováveis para o tolvaptano em comparação com o placebo (relação de risco, 0,39; IC de 95 %, 0,26 a 0,57; $p < 0,0001$ nominal), enquanto os acontecimentos envolvendo a dor renal foram 35,8 % menos prováveis nos doentes tratados com tolvaptano (relação de risco, 0,64; IC de 95 %, 0,47 a 0,89; $p = 0,007$ nominal). Em contrapartida, não houve efeitos do tolvaptano sobre a progressão da hipertensão ou da albuminúria.

TEMPO 4:4 é um estudo de extensão aberto que incluiu 871 indivíduos que completaram o estudo TEMPO 3:4 de 106 centros em 13 países. Este ensaio avaliou os efeitos de tolvaptano na segurança, VRT e eGFR em indivíduos a receber tratamento ativo durante 5 anos (tratamento precoce) em comparação com indivíduos tratados com placebo durante 3 anos, que depois mudaram para tratamento ativo durante 2 anos (tratamento retardado).

O principal parâmetro de avaliação primário para VRT não apresentou diferenças na variação (-1,7 %) ao longo de 5 anos de tratamento entre indivíduos tratados precocemente ou com tratamento retardado no limiar pré-especificado de significância estatística ($p = 0,3580$). A trajetória de crescimento do VRT de ambos os grupos foi retardada relativamente ao placebo nos primeiros 3 anos, sugerindo que quer os doentes com tratamento precoce, quer os doentes com tratamento retardado, tratados com tolvaptano beneficiam de modo similar.

Um parâmetro principal de avaliação secundário avaliou a persistência de efeitos positivos na função renal, indicando que a conservação da eGFR observada no fim do ensaio de referência TEMPO 3:4 (3,01 a 3,34 ml/min/1,73 m² nas consultas de seguimento 1 e 2) pode ser mantida durante o período aberto do tratamento. Esta diferença manteve-se na análise de Medida Repetida de Modelo de efeito Misto (MMRM) pré-especificada (3,15 ml/min/1,73 m²; IC de 95 %, 1,462 a 4,836, $p = 0,0003$) e com análises de sensibilidade em que os dados iniciais de eGFR foram transportados (2,64 ml/min/1,73 m²; IC de 95 %, 0,672 a 4,603, $p = 0,0086$). Estes dados sugerem que tolvaptano pode reduzir a taxa de declínio da função renal e que estes benefícios persistem ao longo da duração da terapia.

Não estão atualmente disponíveis dados de longo prazo que mostrem se a terapia de longo prazo com tolvaptano continua a reduzir a taxa de declínio da função renal e os resultados clínicos da DPRAD, incluindo o atraso do início da doença renal terminal.

A genotipagem dos genes *PKD1* e *PKD2* foi realizada na maioria dos doentes incluídos no estudo de extensão aberto (TEMPO 4:4) mas os resultados ainda não são conhecidos.

Após 2 anos adicionais de tratamento com tolvaptano, totalizando 5 anos de terapia com tolvaptano, não foram identificados novos sinais de segurança.

O ensaio clínico 156-13-210 de fase 3, multicêntrico, internacional, aleatorizado de interrupção, controlado por placebo, em dupla ocultação comparou a eficácia e segurança de tolvaptano (45 mg/dia a 120 mg/dia) com placebo em doentes capazes de tolerar tolvaptano durante um período de titulação e de preparação de cinco semanas com tolvaptano. O estudo clínico utilizou um desenho de aleatorização de interrupção, para enriquecimento por doentes que conseguiram tolerar tolvaptano durante um período de pré-aleatorização de 5 semanas, em ocultação simples, que consistiu num período de titulação de 2 semanas e de um período de preparação de 3 semanas. O desenho foi utilizado para minimizar o impacto da descontinuação precoce e de dados em falta nos critérios de avaliação do estudo.

Um total de 1370 doentes (idades compreendidas entre 18 e 65 anos) com DRC com uma eGFR entre 25 e 65 ml/min/1,73 m² se de idade inferior a 56 anos; ou com eGFR entre 25 e 44 ml/min/1,73 m² e declínio de eGFR >2,0 ml/min/1,73 m²/ano se de idade entre 56 e 65 anos foram aleatorizados para receber tolvaptano (n = 683) ou placebo (n = 687) e foram tratados durante um período de 12 meses.

Para os indivíduos aleatorizados, a eGFR média na situação basal foi 41 ml/min/1,73 m² (DRC-EPI) e o VRT histórico, disponível em 318 (23 %) indivíduos foi, em média, 2026 ml. Aproximadamente 5 %, 75 % e 20 % apresentaram uma eGFR de 60 ml/min/1,73 m² ou superior (DRC estágio 2), ou inferior a 60 e superior a 30 ml/min/1,73 m² (DRC estágio 3) ou inferior a 30 mas superior a 15 ml/min/1,73 m² (DRC fase 4), respetivamente. A DRC de estágio 3 pode ser ainda subdividida em estágio 3a 30 %, (eGFR 45 ml/min/1,73 m² a menos de 60 ml/min/1,73 m²) e estágio 3b 45 %, (eGFR entre 30 e 45 ml/min/1,73 m²).

O parâmetro de avaliação primário do ensaio foi a variação na eGFR desde os níveis pré-tratamento no início do estudo até à avaliação pós-tratamento. Nos doentes tratados com tolvaptano, a redução na eGFR foi significativamente menor do que nos doentes tratados com placebo (p < 0,0001). A diferença de tratamento na variação da eGFR observada neste estudo clínico é de 1,27 ml/min/1,73 m², representando uma redução de 35 % na média dos MM da variação na eGFR de -2,34 ml/min/1,73 m² no grupo de tolvaptano comparativamente a -3,61 ml/min/1,73 m² no grupo de tratamento com placebo, observada ao longo de um ano. O principal parâmetro de avaliação secundário foi uma comparação entre a eficácia do tratamento com tolvaptano *versus* placebo na redução do declínio do declive anualizado de eGFR em todos os pontos temporais medidos no ensaio. Estes dados também mostraram um benefício significativo de tolvaptano *versus* placebo (p < 0,0001).

Uma análise de subgrupo dos parâmetros de avaliação primário e secundários por estágio de DRC encontrou efeitos similares e consistentes em relação ao placebo para indivíduos nos estádios 2, 3a, 3b e 4 precoce (eGFR 25 a 29 ml/min/1,73 m²) no início do estudo.

Uma análise de subgrupo pré-especificada sugeriu que tolvaptano teve menos efeito em doentes com mais de 55 anos de idade, um subgrupo pequeno com uma taxa de declínio eGFR nitidamente mais lenta.

Foi realizado um estudo de segurança pós-autorização, multicêntrico, prospetivo e observacional, com a duração de 7,5 anos, com 2136 doentes, incluindo 575 doentes com idade ≥ 50 anos, para avaliar o perfil de segurança a longo prazo de tolvaptano prescrito na prática clínica habitual para o tratamento de doentes com DPRAD. Foram incluídos na população de análise de segurança um total de 2091 doentes incluídos no estudo, incluindo 45 doentes com idade > 65 anos. Não foram identificadas novas preocupações de segurança associadas à exposição a longo prazo a tolvaptano ou à sua utilização em doentes com DPRAD com mais de 55 anos de idade, nem no estudo de segurança, nem nos dados pós-comercialização.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos

com tolvaptano em um ou mais subgrupos da população pediátrica na doença do rim poliquístico (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, tolvaptano é rapidamente absorvido, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem cerca de 2 horas após a dosagem. A biodisponibilidade absoluta de tolvaptano é de cerca de 56 %. A coadministração de tolvaptano com uma refeição com elevado teor de gordura aumentou as concentrações máximas de tolvaptano até 2 vezes, mas deixou a AUC inalterada. Muito embora a relevância clínica deste resultado seja desconhecida, a dose matinal deve ser tomada em jejum para minimizar o risco desnecessário de aumentar a exposição máxima, (ver secção 4.2).

Distribuição

Após doses orais únicas ≥ 300 mg, as concentrações plasmáticas máximas parecem atingir um *plateau*, possivelmente devido à saturação da absorção. Tolvaptano tem uma ligação reversível (98 %) às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

Tolvaptano é extensamente metabolizado no fígado quase exclusivamente pelo CYP3A. Tolvaptano é um substrato fraco do CYP3A4 e não parece ter qualquer atividade inibidora. Estudos *in vitro* indicaram que o tolvaptano não tem atividade inibidora para o CYP3A. Foram identificados catorze metabolitos no plasma, na urina e nas fezes; todos exceto um foram também metabolizados pelo CYP3A. Apenas o metabolito ácido oxobutírico está presente num valor superior a 10 % da radioatividade plasmática total; todos os outros estão presentes em concentrações mais baixas do que tolvaptano. Os metabolitos de tolvaptano pouco ou nada contribuem para o efeito farmacológico de tolvaptano; todos os metabolitos não têm atividade antagonista ou têm atividade antagonista fraca para os recetores V2 humanos quando comparados com tolvaptano. A semivida de eliminação terminal é de cerca de 8 horas e as concentrações no estado estacionário para tolvaptano são obtidas após a primeira dose.

Eliminação

Menos de 1 % da substância ativa intacta é excretada inalterada na urina. As experiências realizadas com marcação radiológica de tolvaptano mostraram que 40 % da radioatividade foi recuperada na urina e 59 % foi recuperada nas fezes, nas quais o tolvaptano inalterado era responsável por 32 % da radioatividade. Tolvaptano é apenas um componente de menor importância no plasma (3 %).

Linearidade/não linearidade

Após doses orais únicas, os valores da C_{max} mostram aumentos menores do que os proporcionais à dose de 30 mg para 240 mg e depois um *plateau* com doses de 240 mg a 480 mg, a AUC aumenta linearmente.

Após uma dosagem múltipla uma vez por dia de 300 mg, a exposição a tolvaptano aumentou apenas 6,4 vezes quando comparada com uma dose de 30 mg. Para os regimes de dose dividida de 30 mg/dia, 60 mg/dia e 120 mg/dia em doentes com DPRAD, a exposição a tolvaptano (AUC) aumenta linearmente.

Farmacocinética em populações especiais

Idade

A depuração de tolvaptano não é significativamente afetada pela idade.

Compromisso hepático

O efeito da função hepática ligeira ou moderadamente comprometida (classes de Child-Pugh A e B) sobre a farmacocinética de tolvaptano foi investigado em 87 doentes com doença hepática de várias origens. Não se observaram alterações clinicamente significativas na depuração para doses de 5 mg a 60 mg. Está disponível informação muito limitada em doentes com compromisso hepático grave (classe de Child-Pugh C).

Numa análise farmacocinética da população em doentes com edema hepático, os valores da AUC de tolvaptano em doentes com compromisso hepático grave (classe de Child-Pugh C) e ligeira ou moderada (classes de Child-Pugh A e B) foram 3,1 e 2,3 vezes mais elevados do que em indivíduos saudáveis.

Compromisso renal

Numa análise farmacocinética da população para doentes com DPRAD, as concentrações de tolvaptano aumentaram, em comparação com indivíduos saudáveis, enquanto a função renal diminuiu abaixo de uma eGFR de 60 ml/min/1,73 m². Uma diminuição da eGFR_{DRC-EPI} de 72,2 para 9,79 (ml/min/1,73 m²) foi associada a uma redução de 32 % da depuração corporal total.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogénico. Foi notada teratogenicidade em coelhos aos quais foram administrados 1.000 mg/kg/dia (2,6 vezes a exposição à dose humana máxima recomendada de 120 mg/dia). Não se observaram efeitos teratogénicos em coelhos com 300 mg/kg/dia (1,2 vezes a exposição à dose humana máxima recomendada de 120 mg/dia).

Num estudo peri e pós-natal em ratos, observaram-se ossificação retardada e peso corporal reduzido nas crias com a dose elevada de 1.000 mg/kg/dia.

Dois estudos de fertilidade em ratos revelaram efeitos sobre a geração parental (diminuição do consumo de alimentos e do aumento do peso corporal, salivação), mas tolvaptano não afetou o desempenho reprodutivo nos machos e não houve efeitos nos fetos. Nas fêmeas, foram observados ciclos éstricos anormais em ambos os estudos.

O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) relativamente à reprodução nas fêmeas (100 mg/kg/dia) foi cerca de 4,4 vezes a exposição à dose humana máxima recomendada de 120 mg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Laca de alumínio de indigotina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Jinarc 15 mg comprimidos

7 ou 28 comprimidos em blister de PVC/folha de alumínio

Jinarc 30 mg comprimidos

7 ou 28 comprimidos em blister de PVC/folha de alumínio

Jinarc 15 mg comprimidos + Jinarc 45 mg comprimidos

14 comprimidos em 1 blister de PVC/folha de alumínio com 7 × 15 mg e 7 × 45 mg comprimidos
28 comprimidos em 2 blisters de PVC/folha de alumínio com 7 × 15 mg e 7 × 45 mg comprimidos
56 comprimidos em 4 blisters de PVC/folha de alumínio com 7 × 15 mg e 7 × 45 mg comprimidos

14 comprimidos em 1 blister de PVC/folha de alumínio numa embalagem tipo carteira com 7 × 15 mg e 7 × 45 mg comprimidos
28 comprimidos em 2 blisters de PVC/folha de alumínio numa embalagem tipo carteira com 7 × 15 mg e 7 × 45 mg comprimidos
56 comprimidos em 4 blisters de PVC/folha de alumínio numa embalagem tipo carteira com 7 × 15 mg e 7 × 45 mg comprimidos

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 60 mg comprimidos

14 comprimidos em 1 blister de PVC/folha de alumínio com 7 × 30 mg e 7 × 60 mg comprimidos
28 comprimidos em 2 blisters de PVC/folha de alumínio com 7 × 30 mg e 7 × 60 mg comprimidos
56 comprimidos em 4 blisters de PVC/folha de alumínio com 7 × 30 mg e 7 × 60 mg comprimidos

14 comprimidos em 1 blister de PVC/folha de alumínio numa embalagem tipo carteira com 7 × 30 mg e 7 × 60 mg comprimidos
28 comprimidos em 2 blisters de PVC/folha de alumínio numa embalagem tipo carteira com 7 × 30 mg e 7 × 60 mg comprimidos
56 comprimidos em 4 blisters de PVC/folha de alumínio numa embalagem tipo carteira com 7 × 30 mg e 7 × 60 mg comprimidos

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 90 mg comprimidos

14 comprimidos em 1 blister de PVC/folha de alumínio com 7 × 30 mg e 7 × 90 mg comprimidos
28 comprimidos em 2 blisters de PVC/folha de alumínio com 7 × 30 mg e 7 × 90 mg comprimidos
56 comprimidos em 4 blisters de PVC/folha de alumínio com 7 × 30 mg e 7 × 90 mg comprimidos

14 comprimidos em 1 blister de PVC/folha de alumínio numa embalagem tipo carteira com 7 × 30 mg e 7 × 90 mg comprimidos
28 comprimidos em 2 blisters de PVC/folha de alumínio numa embalagem tipo carteira com 7 × 30 mg e 7 × 90 mg comprimidos
56 comprimidos em 4 blisters de PVC/folha de alumínio numa embalagem tipo carteira com 7 × 30 mg e 7 × 90 mg comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jinarc 15 mg comprimidos

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

Jinarc 30 mg comprimidos

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

Jinarc 15 mg comprimidos + Jinarc 45 mg comprimidos

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

EU/1/15/1000/014-016 (blister numa embalagem tipo carteira)

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 60 mg comprimidos

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

EU/1/15/1000/017-019 (blister numa embalagem tipo carteira)

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 90 mg comprimidos

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

EU/1/15/1000/020-022 (blister numa embalagem tipo carteira)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de maio de 2015

Data da última renovação: 03 de abril de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Jinarc em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado tem de acordar o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação e modalidades de distribuição, com cada Autoridade Nacional Competente. O Titular da AIM deve assegurar que todos os doentes/prestadores de cuidados que possam vir a utilizar JINARC tenham acesso/recebam o seguinte material educacional para o doente.

O objetivo do material educacional para o doente é sensibilizar para o risco potencial de hepatotoxicidade e o risco de desidratação grave, bem como dar orientações sobre a forma de gerir estes riscos. Aborda também a importância da prevenção da gravidez antes do início e durante o tratamento com Jinarc.

O material educacional para o doente deve conter:

- O Folheto Informativo
- Guia para o doente
- Um Cartão do Doente

O guia para o doente deve conter as seguintes mensagens essenciais:

- O risco de hepatotoxicidade associado ao uso de Jinarc
- O risco de desidratação grave
- A importância da prevenção da gravidez, antes e durante o tratamento com Jinarc

O Cartão do Doente deve conter as seguintes mensagens essenciais:

- Sinais ou sintomas de toxicidade hepática e desidratação grave
- Conselhos em caso de ocorrência desses sintomas

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jinarc 15 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

7 comprimidos

28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jinarc 15 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 15 mg comprimidos

tolvaptano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jinarc 30 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 30 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

7 comprimidos

28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jinarc 30 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

tolvaptano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jinarc 15 mg comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 15 mg contém 15 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de 45 mg contém 45 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Cada embalagem de 14 comprimidos contém:

7 × 15 mg comprimidos e 7 × 45 mg comprimidos

Cada embalagem de 28 comprimidos contém:

14 × 15 mg comprimidos e 14 × 45 mg comprimidos

Cada embalagem de 56 comprimidos contém:

28 × 15 mg comprimidos e 28 × 45 mg comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 15 mg comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos

tolvaptano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

*
C

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (blisters numa embalagem tipo carteira)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 15 mg comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 15 mg contém 15 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de 45 mg contém 45 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Cada embalagem de 14 comprimidos contém:

7 × 15 mg comprimidos e 7 × 45 mg comprimidos numa embalagem tipo carteira

Cada embalagem de 28 comprimidos contém:

14 × 15 mg comprimidos e 14 × 45 mg comprimidos numa embalagem tipo carteira

Cada embalagem de 56 comprimidos contém:

28 × 15 mg comprimidos e 28 × 45 mg comprimidos numa embalagem tipo carteira

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM TIPO CARTEIRA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jinarc 15 mg comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 15 mg contém 15 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de 45 mg contém 45 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Cada embalagem de 14 comprimidos contém:

7 × 15 mg comprimidos e 7 × 45 mg comprimidos

Cada embalagem de 28 comprimidos contém:

14 × 15 mg comprimidos e 14 × 45 mg comprimidos

Cada embalagem de 56 comprimidos contém:

28 × 15 mg comprimidos e 28 × 45 mg comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

✱
C

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 60 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 30 mg contém 30 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de 60 mg contém 60 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Cada embalagem de 14 comprimidos contém:

7 × 30 mg comprimidos e 7 × 60 mg comprimidos

Cada embalagem de 28 comprimidos contém:

14 × 30 mg comprimidos e 14 × 60 mg comprimidos

Cada embalagem de 56 comprimidos contém:

28 × 30 mg comprimidos e 28 × 60 mg comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 60 mg comprimidos

tolvaptano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

*
C

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (blisters numa embalagem tipo carteira)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 60 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 30 mg contém 30 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de 60 mg contém 60 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Cada embalagem de 14 comprimidos contém:

7 × 30 mg comprimidos e 7 × 60 mg comprimidos numa embalagem tipo carteira

Cada embalagem de 28 comprimidos contém:

14 × 30 mg comprimidos e 14 × 60 mg comprimidos numa embalagem tipo carteira

Cada embalagem de 56 comprimidos contém:

28 × 30 mg comprimidos e 28 × 60 mg comprimidos numa embalagem tipo carteira

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM TIPO CARTEIRA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 60 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 30 mg contém 30 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de 60 mg contém 60 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Cada embalagem de 14 comprimidos contém:

7 × 30 mg comprimidos e 7 × 60 mg comprimidos

Cada embalagem de 28 comprimidos contém:

14 × 30 mg comprimidos e 14 × 60 mg comprimidos

Cada embalagem de 56 comprimidos contém:

28 × 30 mg comprimidos e 28 × 60 mg comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

✱
C

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 90 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 30 mg contém 30 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de 90 mg contém 90 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Cada embalagem de 14 comprimidos contém:

7 × 30 mg comprimidos e 7 × 90 mg comprimidos

Cada embalagem de 28 comprimidos contém:

14 × 30 mg comprimidos e 14 × 90 mg comprimidos

Cada embalagem de 56 comprimidos contém:

28 × 30 mg comprimidos e 28 × 90 mg comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 90 mg comprimidos

tolvaptano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

*
C

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR (blisters numa embalagem tipo carteira)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 90 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 30 mg contém 30 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de 90 mg contém 90 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Cada embalagem de 14 comprimidos contém:

7 × 30 mg comprimidos e 7 × 90 mg comprimidos numa embalagem tipo carteira

Cada embalagem de 28 comprimidos contém:

14 × 30 mg comprimidos e 14 × 90 mg comprimidos numa embalagem tipo carteira

Cada embalagem de 56 comprimidos contém:

28 × 30 mg comprimidos e 28 × 90 mg comprimidos numa embalagem tipo carteira

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM TIPO CARTEIRA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 90 mg comprimidos

tolvaptano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido de 30 mg contém 30 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de 90 mg contém 90 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido

Cada embalagem de 14 comprimidos contém:

7 × 30 mg comprimidos e 7 × 90 mg comprimidos

Cada embalagem de 28 comprimidos contém:

14 × 30 mg comprimidos e 14 × 90 mg comprimidos

Cada embalagem de 56 comprimidos contém:

28 × 30 mg comprimidos e 28 × 90 mg comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Não mastigar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

*
C

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Jinarc 30 mg

Jinarc 90 mg

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Jinarc 15 mg comprimidos

Jinarc 30 mg comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos

Jinarc 60 mg comprimidos

Jinarc 90 mg comprimidos

Tolvaptano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Jinarc e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Jinarc
3. Como tomar Jinarc
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Jinarc
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Jinarc e para que é utilizado

Jinarc contém a substância ativa tolvaptano que bloqueia o efeito da vasopressina, uma hormona envolvida na formação de quistos nos rins dos doentes com DPRAD. Ao bloquear o efeito da vasopressina, Jinarc abranda o desenvolvimento de quistos renais em doentes com DPRAD, reduz os sintomas da doença e aumenta a produção de urina.

Jinarc é um medicamento utilizado para tratar uma doença chamada “doença poliquística renal autossómica dominante” (DPRAD). Esta doença causa o crescimento de quistos cheios de líquido nos rins, que exercem pressão sobre os tecidos circundantes e reduzem a função renal, conduzindo eventualmente à insuficiência renal. Jinarc é utilizado para tratar a DPRAD em adultos com doença renal crónica (DRC) em estádios 1 a 4 com indícios de doença em rápida progressão.

2. O que precisa de saber antes de tomar Jinarc

Não tome Jinarc

- se tem alergia ao tolvaptano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou se tem alergia à benzazepina ou seus derivados (por exemplo, benazepril, conivaptano, mesilato de fenoldopam ou mirtazapina)
- se tiver sido informado que tem níveis aumentados de enzimas hepáticas (do fígado) no seu sangue que não permitem o tratamento com tolvaptano
- se os seus rins não funcionam (não produzem urina)
- se tem uma doença associada a um volume de sangue muito baixo (por exemplo, desidratação grave ou hemorragia)
- se tem uma doença que aumenta o sódio no sangue
- se não se apercebe de quando tem sede
- se está grávida

- se está a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Jinarc:

- se sofre de doença do fígado
- se não consegue beber água suficiente (ver “Beber água suficiente” abaixo) ou se tem de restringir a ingestão de fluidos
- se tem dificuldade em urinar (por exemplo, tem a próstata aumentada)
- se sofre de sódio demasiado alto ou demasiado baixo no sangue
- se, no passado, teve uma reação alérgica à benzazepina, ao tolvaptano ou a outros derivados da benzazepina (por exemplo, benazepril, conivaptano, mesilato de fenoldopam ou mirtazapina), ou a qualquer outro componente deste medicamento (mencionados na secção 6)
- se tem diabetes
- se foi informado que tem níveis demasiado elevados de um químico chamado ácido úrico no sangue (que pode ter causado ataques de gota)
- se tem doença renal avançada.

Este medicamento pode fazer com que o seu fígado não funcione corretamente. Por conseguinte, informe imediatamente o seu médico se tiver sinais que possam indicar potenciais problemas de fígado como:

- náuseas
- vômitos
- febre
- cansaço
- perda de apetite
- dor no abdómen (na zona do estômago)
- urina escura
- iteúria (amarelecimento da pele ou dos olhos)
- comichão na pele
- síndrome gripal (dor nas articulações e nos músculos com febre).

Durante o tratamento com este medicamento, o seu médico pedirá análises sanguíneas mensais para verificar se há alterações na função do seu fígado.

Beber água suficiente

Este medicamento provoca a perda de água porque aumenta a sua produção de urina. Esta perda de água pode resultar em efeitos indesejáveis como ficar com a boca seca e ter sede, ou mesmo efeitos indesejáveis mais graves, como problemas nos rins (ver secção 4). Por conseguinte, é importante que tenha acesso a água e que consiga beber quantidades suficientes quando tiver sede. Antes da hora de deitar, tem de beber 1 ou 2 copos de água mesmo que não tenha sede e também tem de beber água depois de urinar de noite. Devem ser tomadas precauções especiais se tem uma doença que reduz a ingestão apropriada de fluidos ou se tem um risco acrescido de perda de água, por exemplo, no caso de vômitos ou diarreia. Devido ao aumento da produção de urina, é também importante que tenha sempre acesso a instalações sanitárias.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos) porque não foi estudado nestes grupos etários.

Outros medicamentos e Jinarc

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Os seguintes medicamentos podem aumentar o efeito de Jinarc:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir e fosamprenavir (utilizados para o tratamento do VIH/SIDA),

- aprepitant (utilizado para evitar náuseas e vômitos durante a quimioterapia),
- crizotinib e imatinib (utilizados para o tratamento do cancro),
- cetoconazol, fluconazol ou itraconazol (utilizados para o tratamento de infeções fúngicas),
- antibióticos macrólidos como eritromicina ou claritromicina,
- verapamil (utilizado para o tratamento de doenças do coração e tensão arterial elevada),
- ciprofloxacina (um antibiótico),
- diltiazem (utilizado para tratar tensão arterial elevada e dor no peito).

Os seguintes medicamentos podem reduzir o efeito de Jinarc:

- fenitoína ou carbamazepina (utilizados para tratar a epilepsia),
- rifampicina, rifabutina ou rifapentina (utilizados para tratar a tuberculose),
- hipericão (um medicamento tradicional de ervanária para o alívio do humor ligeiramente em baixo e da ansiedade ligeira).

Jinarc pode aumentar o efeito dos seguintes medicamentos:

- digoxina (utilizada para tratamento de irregularidades do batimento do coração e insuficiência do coração),
- dabigatrano (utilizado para diluir o sangue),
- sulfasalazina (utilizada para o tratamento de doença intestinal inflamatória ou artrite reumatoide),
- metformina (utilizada para o tratamento da diabetes).

Jinarc pode reduzir o efeito dos seguintes medicamentos:

- análogos da vasopressina tal como a desmopressina (utilizada para aumentar os fatores de coagulação sanguínea ou para controlar o débito da urina ou a enurese noturna).

Estes medicamentos podem afetar, ou ser afetados por, Jinarc:

- diuréticos (utilizados para aumentar a sua produção de urina). Tomados com Jinarc, podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis devidos à perda de água ou podem provocar problemas nos rins.
- diuréticos ou outros medicamentos para o tratamento de tensão arterial elevada. Tomados com Jinarc, podem aumentar o risco de tensão arterial baixa ao levantar-se a partir da posição de sentado ou deitado.
- medicamentos que aumentem o nível de sódio no sangue ou que contenham grandes quantidades de sal (por exemplo, comprimidos que se dissolvem em água e remédios para a indigestão). Estes podem aumentar o efeito de Jinarc. Há o risco que tal possa levar a níveis demasiado altos de sódio no sangue.

Pode ser que não haja problema em tomar estes medicamentos em conjunto com Jinarc. O seu médico poderá decidir aquilo que é adequado para si.

Jinarc com alimentos e bebidas

Não beba sumo de toranja ao tomar este medicamento.

Gravidez e amamentação

Não tome este medicamento se está grávida ou a amamentar.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo fiável durante o uso deste medicamento.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Algumas pessoas podem sentir tonturas, fraqueza ou cansaço depois de tomarem Jinarc. Se isto se verificar, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Jinarc contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Jinarc

Jinarc só pode ser receitado por médicos especializados no tratamento de DPRAD. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Dose

A quantidade diária de Jinarc é dividida em duas doses, uma maior do que a outra. A dose mais elevada deve ser tomada de manhã ao acordar, pelo menos 30 minutos antes da refeição da manhã. A dose mais baixa é tomada 8 horas mais tarde.

As combinações de doses são:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

O seu tratamento irá normalmente começar com uma dose de 45 mg de manhã e 15 mg 8 horas mais tarde. O seu médico poderá aumentar gradualmente a sua dose até uma combinação máxima de 90 mg ao acordar e 30 mg passadas oito horas. Para encontrar a melhor dose, o seu médico irá verificar regularmente se está a tolerar bem uma dose receitada. Deve tomar sempre a combinação de doses mais elevada tolerável receitada pelo seu médico.

Se tomar outros medicamentos que possam aumentar os efeitos de Jinarc, poderá receber doses mais baixas. Neste caso, o seu médico poderá receitar-lhe comprimidos de Jinarc com 30 mg ou 15 mg de tolvaptano que têm de ser tomados uma vez por dia de manhã.

Modo de administração

Engula os comprimidos sem mastigar, com um copo de água.

A dose matinal deve ser tomada pelo menos 30 minutos antes da refeição da manhã. A segunda dose diária pode ser tomada com ou sem alimentos.

Se tomar mais Jinarc do que deveria

Se tomou mais comprimidos do que a dose que lhe foi receitada, **beba muita água e contacte imediatamente o seu médico ou o seu hospital local.** Lembre-se de levar consigo a embalagem, para que seja claro o que tomou. Se tomar a dose mais elevada muito ao fim do dia, poderá ter de ir à casa de banho de noite com mais frequência.

Caso se tenha esquecido de tomar Jinarc

Caso se tenha esquecido de tomar o seu medicamento, deve tomar a dose assim que se lembrar, no mesmo dia. Se não tomar os seus comprimidos num dia, tome a sua dose normal no dia seguinte.

NÃO tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Jinarc

Se parar de tomar este medicamento, os seus quistos renais poderão crescer tão depressa como antes de iniciar o tratamento com Jinarc. Por conseguinte, só deve parar de tomar este medicamento se notar efeitos indesejáveis que necessitem de cuidados médicos urgentes (ver secção 4) ou por indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou

farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves:

Se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis, pode necessitar de cuidados médicos urgentes. Pare de tomar Jinarc e contacte um médico ou dirija-se imediatamente ao hospital mais próximo se:

- tiver dificuldade em urinar.
- tiver um inchaço no rosto, lábios ou língua, comichão, erupção cutânea generalizada ou pieira ou falta de ar graves (sintomas de uma reação alérgica).

Jinarc pode fazer com que o seu fígado não funcione corretamente.

Consulte o seu médico se ocorrerem sintomas de náuseas, vômitos, febre, cansaço, perda de apetite, dor no abdómen (na zona do estômago), urina escura, iténcia (amarelecimento da pele ou dos olhos), comichão na pele ou dor nas articulações e nos músculos com febre.

Outros efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- sede (exigindo beber água em excesso)
- dores de cabeça
- tonturas
- diarreia
- boca seca
- aumento da necessidade de urinar, urinar de noite ou urinar com maior frequência
- cansaço.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- desidratação
- níveis altos de sódio, ácido úrico e açúcar no sangue
- diminuição do apetite
- alterações do paladar
- gota
- dificuldade em dormir
- desmaios
- coração a bater com muita força
- falta de ar
- dores de barriga
- sensação de estar cheio ou de inchaço ou de desconforto no estômago
- prisão de ventre
- azia
- funcionamento hepático (do fígado) anómalo
- pele seca
- erupção na pele
- comichão
- urticária
- dores articulares
- espasmos musculares
- dores musculares
- fraqueza em geral
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas (do fígado) no sangue

- perda de peso
- ganho de peso

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento da bilirrubina (uma substância que pode causar amarelecimento da pele ou dos olhos) no sangue.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reações alérgicas (ver acima)
- erupção cutânea generalizada
- insuficiência hepática aguda (IHA)
- aumento do nível de creatina fosfoquinase (uma enzima que mede a função muscular e cardíaca) no sangue.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar os efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Jinarc

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, embalagem tipo carteira e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Jinarc

- A substância ativa é o tolvaptano.
Cada comprimido de Jinarc 15 mg contém 15 mg de tolvaptano.
Cada comprimido de Jinarc 30 mg contém 30 mg de tolvaptano.
Cada comprimido de Jinarc 45 mg contém 45 mg de tolvaptano.
Cada comprimido de Jinarc 60 mg contém 60 mg de tolvaptano.
Cada comprimido de Jinarc 90 mg contém 90 mg de tolvaptano.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada (ver secção 2), amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, laca de alumínio de indigotina.

Qual o aspeto de Jinarc e conteúdo da embalagem

As diferentes dosagens dos comprimidos de Jinarc têm diferentes formas e gravações:

Comprimido de 15 mg: azul, triangular, gravado com “OTSUKA” e “15” num dos lados.

Comprimido de 30 mg: azul, redondo, gravado com “OTSUKA” e “30” num dos lados.

Comprimido de 45 mg: azul, quadrado, gravado com “OTSUKA” e “45” num dos lados.

Comprimido de 60 mg: azul, retangular modificado, gravado com “OTSUKA” e “60” num dos lados.

Comprimido de 90 mg: azul, pentagonal, gravado com “OTSUKA” e “90” num dos lados.

O seu medicamento é fornecido nas seguintes apresentações:

Jinarc 15 mg comprimidos: embalagens com 7 comprimidos ou 28 comprimidos

Jinarc 30 mg comprimidos: embalagens com 7 comprimidos ou 28 comprimidos

Jinarc 45 mg comprimidos + Jinarc 15 mg comprimidos: embalagens (blisters com ou sem embalagem tipo carteira) com
14 comprimidos (7 comprimidos da dosagem mais alta + 7 comprimidos da dosagem mais baixa),
28 comprimidos (14 comprimidos da dosagem mais alta + 14 comprimidos da dosagem mais baixa) ou
56 comprimidos (28 comprimidos da dosagem mais alta + 28 comprimidos da dosagem mais baixa).

Jinarc 60 mg comprimidos + Jinarc 30 mg comprimidos: embalagens (blisters com ou sem embalagem tipo carteira) com
14 comprimidos (7 comprimidos da dosagem mais alta + 7 comprimidos da dosagem mais baixa),
28 comprimidos (14 comprimidos da dosagem mais alta + 14 comprimidos da dosagem mais baixa) ou
56 comprimidos (28 comprimidos da dosagem mais alta + 28 comprimidos da dosagem mais baixa).

Jinarc 90 mg comprimidos + Jinarc 30 mg comprimidos: embalagens (blisters com ou sem embalagem tipo carteira) com
14 comprimidos (7 comprimidos da dosagem mais alta + 7 comprimidos da dosagem mais baixa),
28 comprimidos (14 comprimidos da dosagem mais alta + 14 comprimidos da dosagem mais baixa) ou
56 comprimidos (28 comprimidos da dosagem mais alta + 28 comprimidos da dosagem mais baixa).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf.: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.