

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jinarc 15 mg comprimate
Jinarc 30 mg comprimate
Jinarc 45 mg comprimate
Jinarc 60 mg comprimate
Jinarc 90 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Jinarc 15 mg comprimate

Fiecare comprimat conține tolvaptan 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 15 mg conține lactoză aproximativ 35 mg (sub formă de monohidrat).

Jinarc 30 mg comprimate

Fiecare comprimat conține tolvaptan 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 30 mg conține lactoză aproximativ 70 mg (sub formă de monohidrat).

Jinarc 45 mg comprimate

Fiecare comprimat conține tolvaptan 45 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 45 mg conține lactoză aproximativ 12 mg (sub formă de monohidrat).

Jinarc 60 mg comprimate

Fiecare comprimat conține tolvaptan 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 60 mg conține lactoză aproximativ 16 mg (sub formă de monohidrat).

Jinarc 90 mg comprimate

Fiecare comprimat conține tolvaptan 90 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 90 mg conține lactoză aproximativ 24 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Jinarc 15 mg comprimate

Comprimat triunghiular (axa majoră: 6,58 mm, axa minoră: 6,20 mm), ușor convex, de culoare albastră, marcat cu „OTSUKA” și „15” pe o față.

Jinarc 30 mg comprimate

Comprimat rotund (diametru: 8 mm), ușor convex, de culoare albastră, marcat cu „OTSUKA” și „30” pe o față.

Jinarc 45 mg comprimate

Comprimat pătrat (6,8 mm pe o parte, axa majoră 8,2 mm), ușor convex, de culoare albastră, marcat cu „OTSUKA” și „45” pe o față.

Jinarc 60 mg comprimate

Comprimat dreptunghiular modificat (axa majoră 9,9 mm, axa minoră 5,6 mm), ușor convex, de culoare albastră, marcat cu „OTSUKA” și „60” pe o față.

Jinarc 90 mg comprimate

Comprimat pentagonal (axa majoră 9,7 mm, axa minoră 9,5 mm), ușor convex, de culoare albastră, marcat cu „OTSUKA” și „90” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Jinarc este indicat în încetinirea progresiei dezvoltării chisturilor și insuficienței renale în boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD) la adulți cu insuficiență renală cronică (IRC) stadiul 1 până la 4 la inițierea tratamentului, cu dovezi de progresie rapidă a bolii (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu tolvaptan trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea medicilor cu experiență în abordarea terapeutică a BPRTAD și o înțelegere deplină a riscurilor prezentate de tratamentul cu tolvaptan, inclusiv toxicitatea hepatică, precum și a cerințelor de monitorizare (vezi pct. 4.4).

Doze

Jinarc trebuie administrat de două ori pe zi, în doze divizate de 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg sau 90 mg + 30 mg. Doza de dimineață trebuie luată cu cel puțin 30 de minute înainte de masa de dimineață. A doua doză zilnică poate fi luată cu sau fără alimente. Conform acestor doze divizate, dozele zilnice totale sunt de 60 mg, 90 mg sau 120 mg.

Ajustarea treptată a dozei

Doza inițială este de 60 mg tolvaptan pe zi, sub forma de doze divizate de 45 mg + 15 mg (priza a 45 mg luată la trezire și înainte de masa de dimineață și priza a 15 mg luată 8 ore mai târziu). Doza inițială va fi ajustată treptat, în sens crescător, până la o doză divizată de 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) pe zi, iar apoi la o doză divizată țintă de 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) pe zi, dacă este tolerată, cu intervale cel puțin săptămânale între ajustările treptate. Se va proceda cu precauție la ajustarea treptată a dozei, pentru a se asigura faptul că dozele mari nu sunt dificil de tolerat, din cauza ajustării treptate prea rapide în sens crescător. Dozele pacienților pot fi ajustate treptat în sens descrescător, până la doze mai reduse, în funcție de tolerabilitate. Pacienții trebuie menținuți la cea mai mare doză de tolvaptan tolerabilă.

Scopul ajustării treptate a dozei este de a bloca activitatea vasopresinei la nivelul receptorului renal V2, cât mai complet și uniform cu putință, menținând în același timp un echilibru volemic acceptabil (vezi pct. 4.4).

Măsurarea osmolalității urinare este recomandată pentru monitorizarea gradului de adecvare a inhibării vasopresinei. Determinarea periodică a osmolalității plasmatice sau a sodiului seric (pentru a calcula osmolalitatea plasmatică) și/sau a greutății corporale trebuie avută în vedere pentru monitorizarea riscului de deshidratare secundar efectelor de eliminare a apei ale tolvaptanului, în cazul aportului insuficient de apă al pacientului.

Siguranța și eficacitatea Jinarc în IRC stadiul 5 nu au fost studiate, prin urmare tratamentul cu tolvaptan trebuie oprit în cazul în care insuficiența renală progresează până la IRC stadiul 5 (vezi pct. 4.4).

Tratamentul trebuie oprit în cazul în care capacitatea de a bea sau accesul la apă sunt limitate (vezi pct. 4.4).

Tolvaptanul nu trebuie luat cu suc de grapefruit (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie instruiți să bea cantități suficiente de apă sau alte lichide (vezi pct. 4.4).

Ajustarea dozei la pacienții tratați cu inhibitori puternici ai CYP3A

La pacienții tratați cu inhibitori puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.5), dozele de tolvaptan trebuie reduse după cum urmează:

Tolvaptan doză divizată zilnică	Doză redusă (o dată pe zi)
90 mg + 30 mg	30 mg (redușă în continuare până la 15 mg, dacă doza de 30 mg nu este bine tolerată)
60 mg + 30 mg	30 mg (redușă în continuare până la 15 mg, dacă doza de 30 mg nu este bine tolerată)
45 mg + 15 mg	15 mg

Ajustarea dozei la pacienții tratați cu inhibitori moderați ai CYP3A

La pacienții tratați cu inhibitori moderați ai CYP3A, dozele de tolvaptan trebuie reduse după cum urmează:

Tolvaptan doză divizată zilnică	Doză divizată redusă
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Trebuie luate în considerare reduceri suplimentare în cazul în care pacienții nu pot tolera dozele reduse de tolvaptan.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Înaintarea în vârstă nu are niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale tolvaptanului. Sunt disponibile date limitate cu privire la siguranța și eficacitatea tolvaptanului la pacienții cu BPRTAD cu vârsta peste 55 de ani (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

Tolvaptan este contraindicat la pacienții cu anurie (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu au fost efectuate studii clinice la subiecți cu indici ai ratei de filtrare glomerulară < 10 ml/min sau la pacienții care efectuează ședințe de dializă. Riscul de afectare hepatică la pacienții cu funcție renală redusă sever (adică rată de filtrare glomerulară estimată [RFG_e] < 20) poate fi crescut; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru toxicitate hepatică. Datele pentru pacienții cu IRC în stadiu 4 incipient sunt mai limitate decât pentru pacienții cu IRC stadiul 1, 2 sau 3 (vezi pct. 5.1). Sunt disponibile date limitate la pacienții cu IRC stadiul 4 (RFG_e) < 25 ml/min/1,73 m²). Nu sunt disponibile date la pacienții cu IRC în stadiul 5. Tratamentul cu tolvaptan trebuie oprit dacă insuficiența renală progresează la IRC stadiul 5 (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, beneficiile și riscurile tratamentului cu Jinarc trebuie evaluate cu atenție. Abordarea terapeutică a pacienților trebuie făcută cu atenție, iar valorile enzimelor hepatice trebuie monitorizate cu regularitate (vezi pct. 4.4).

Jinarc este contraindicat la pacienții cu valori crescute ale enzimelor hepatice și/sau semne sau simptome de afectare hepatică înainte de începerea tratamentului, care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă a tratamentului cu tolvaptan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasificare Child-Pugh clasa A și clasa B).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tolvaptanului la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Tolvaptanul este contraindicat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite fără a fi mestecate și cu un pahar de apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la benzazepină sau derivați de benzazepină (vezi pct. 4.4)
- Valori crescute ale enzimelor hepatice și/sau semne sau simptome de afectare hepatică înainte de începerea tratamentului, care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă a tratamentului cu tolvaptan (vezi pct. 4.4)
- Anurie
- Hipovolemie
- Hipernatremie
- Pacienți care nu pot percepe sau răspunde la senzația de sete
- Sarcină (vezi pct. 4.6)
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate hepatică idiosincrazică

Tolvaptanul a fost asociat cu creșteri idiosincrazice ale valorilor alanin și aspartat aminotransferazelor sanguine (ALT și AST), cu cazuri rare de creșteri concomitente ale valorilor bilirubinei totale (BT).

În cadrul experienței după punerea pe piață privind administrarea de tolvaptan în BPRTAD, s-a raportat insuficiență hepatică acută, care a necesitat transplant hepatic.

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu BPRTAD, perioada de debut a afectării hepatocelulare (pe baza creșterii valorilor $ALT > 3 \times LSVN$) a fost între 3 până la 14 luni după începerea tratamentului, iar aceste creșteri au fost reversibile, valorile ALT revenind la $< 3 \times LSVN$ în decurs de 1 până la 4 luni. Deși aceste creșteri concomitente au fost reversibile la oprirea promptă a administrării tolvaptanului, ele prezintă un potențial de afectare hepatică semnificativă. Modificările similare înregistrate cu alte medicamente au fost asociate cu potențialul de a provoca afectare hepatică ireversibilă, care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.8).

Medicii prescriptori trebuie să respecte în totalitate măsurile de siguranță impuse mai jos.

Pentru a reduce riscul de afectare hepatică semnificativă și/sau ireversibilă, trebuie efectuate analize de sânge pentru determinarea valorilor transaminazelor hepatice și bilirubinei înainte de inițierea
--

tratamentului cu Jinarc, testele urmând a fi repetate lunar timp de 18 luni și ulterior cu regularitate, la interval de 3 luni. Se recomandă monitorizarea concomitentă a simptomelor care pot indica afectare hepatică (cum sunt starea de oboseală, anorexie, greață, disconfort abdominal superior drept, vărsături, febră, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urină închisă la culoare sau icter).

Dacă, înainte de inițierea tratamentului, un pacient prezintă valori anormale ale ALT, AST sau BT care îndeplinesc criteriile pentru oprirea definitivă (vezi mai jos), utilizarea tolvaptanului este contraindicată (vezi pct. 4.3). În cazul unor valori anormale la momentul inițial, care se înscriu sub limita pentru oprirea definitivă, tratamentul poate fi început numai dacă beneficiile potențiale ale tratamentului depășesc riscurile potențiale, iar testarea funcției hepatice trebuie să continue, cu o frecvență mărită. Se recomandă consultul unui hepatolog.

În primele 18 luni de tratament, Jinarc poate fi eliberat numai pacienților al căror medic a stabilit că funcția hepatică permite continuarea tratamentului.

La debutul simptomelor sau semnelor compatibile cu afectarea hepatică sau dacă în timpul tratamentului sunt depistate creșteri anormale, semnificative din punct de vedere clinic ale valorilor ALT sau AST, administrarea Jinarc trebuie oprită imediat, iar testele repetate, inclusiv pentru ALT, AST, BT și fosfataza alcalină (FA), trebuie efectuate cât mai curând posibil (ideal între 48 de ore și 72 de ore). Testarea trebuie să continue cu o frecvență mărită, până când simptomele/semnele/valorile anormale ale parametrilor de laborator se stabilizează sau se rezolvă, moment în care poate fi reîncepută administrarea Jinarc.

Practica clinică actuală sugerează că tratamentul cu Jinarc trebuie întrerupt în cazul confirmării valorilor susținut crescute sau în creștere ale transaminazelor și oprit definitiv dacă creșterile semnificative și/sau simptomele clinice de afectare hepatică persistă.

Recomandările pentru oprirea permanentă includ:

- ALT sau AST > 8 ori LSVN
- ALT sau AST > 5 ori LSVN pentru mai mult de 2 săptămâni
- ALT sau AST > 3 ori LSVN și (BT > 2 ori LSVN sau raportul internațional normalizat [INR] > 1,5)
- ALT sau AST > 3 ori LSVN cu simptomele persistente de afectare hepatică menționate mai sus.

Dacă valorile ALT și AST rămân sub nivelul de 3 ori LSVN, tratamentul cu Jinarc poate fi continuat cu precauție, cu monitorizare frecventă, la doze similare sau inferioare, deoarece valorile transaminazelor par să se stabilizeze la continuarea tratamentului la unii pacienți.

Acces la apă

Tolvaptanul poate provoca reacții adverse legate de pierderea de apă, cum sunt senzație de sete, poliurie, nicturie și polakiurie (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie să aibă acces la apă (sau alte lichide) și să fie capabili să bea cantități suficiente din aceste lichide (vezi pct. 4.2). Pacienții trebuie instruiți să bea apă sau alte lichide la primul semn de sete, în scopul de a evita setea excesivă sau deshidratarea.

În plus, pacienții trebuie să bea 1 până la 2 pahare cu lichid înainte de culcare, indiferent de senzația percepută de sete și să consume lichide peste noapte pentru fiecare episod de nicturie.

Deshidratare

Starea de hidratare trebuie monitorizată la pacienții care iau tolvaptan, deoarece tratamentul cu tolvaptan poate duce la deshidratare severă, care constituie un factor de risc pentru insuficiența renală. Se recomandă monitorizarea precisă a greutateii corporale. O scădere progresivă a greutateii corporale poate fi un semn incipient al deshidratării progresive. Dacă deshidratarea devine evidentă, se vor lua măsuri corespunzătoare, care pot include necesitatea de a opri administrarea sau de a reduce doza de tolvaptan și de a crește aportul de lichide. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților cu boli care

afectează aportul adecvat de lichide sau care sunt expuși unui risc crescut de pierdere de apă, de exemplu în caz de vărsături sau diaree.

Obstrucție a fluxului urinar

Diureza trebuie asigurată. Pacienții cu obstrucție parțială a fluxului urinar, de exemplu pacienții cu hipertrofie de prostată sau disfuncție micțională, prezintă un risc crescut de dezvoltare a retenției acute.

Echilibru hidroelectrolitic

Monitorizarea hidroelectrolitică trebuie efectuată la toți pacienții. Administrarea tolvaptanului induce eliminarea în exces a apei și poate cauza deshidratarea și creșteri ale concentrației serice a sodiului (vezi pct. 4.8) și este contraindicată la pacienții cu hipernatremie (vezi pct. 4.3). Prin urmare, este necesară evaluarea valorilor creatininei serice și electroliților și a simptomelor de dezechilibre electrolitice (de exemplu amețeli, leșin, palpitații, stare de confuzie, slăbiciune, instabilitate posturală, hiper-reflexie, convulsii, comă) înainte și după începerea administrării de tolvaptan, pentru monitorizarea semnelor de deshidratare.

În timpul tratamentului de lungă durată, electroliții trebuie monitorizați cel puțin o dată, la interval de trei luni.

Modificări ale concentrației serice a sodiului

Modificările concentrației serice a sodiului, anterioare tratamentului (hiponatremie sau hipernatremie), trebuie corectate înainte de începerea tratamentului cu tolvaptan.

Anafilaxie

În experiența ulterioară punerii pe piață, anafilaxia (inclusiv șoc anafilactic și erupții cutanate tranzitorii generalizate) a fost raportată foarte rar după administrarea de tolvaptan. Acest tip de reacție a avut loc după prima administrare a tolvaptanului. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului. Pacienții cu reacții de hipersensibilitate cunoscute la benzazepine sau derivați de benzazepină (de exemplu benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilat sau mirtazapină) pot prezenta un risc de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate la tolvaptan (vezi pct. 4.3).

În cazul unei reacții anafilactice sau al altor reacții alergice grave, administrarea tolvaptanului trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat. Deoarece hipersensibilitatea este o contraindicație (vezi pct. 4.3), tratamentul nu trebuie reluat niciodată după o reacție anafilactică sau alte reacții alergice grave.

Diabet zaharat

Pacienții cu diabet zaharat cu o concentrație plasmatică crescută de glucoză (de exemplu mai mare de 300 mg/dl) pot prezenta pseudohiponatremie. Această situație trebuie exclusă înainte de inițierea terapiei și pe durata tratamentului cu tolvaptan.

Tolvaptanul poate provoca hiperglicemie (vezi pct. 4.8). Prin urmare, tratamentul cu tolvaptan trebuie administrat cu prudență la pacienții cu diabet zaharat. Această recomandare se referă în special la pacienții cu diabet zaharat de tip II fără tratament adecvat.

Creșteri ale concentrațiilor de acid uric

Eliminarea redusă pe cale renală a acidului uric este un efect cunoscut al tolvaptanului. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo la pacienți cu BPRTAD, au fost raportate concentrații crescute potențial semnificative clinic ale acidului uric (mai mari de 10 mg/dl) la un număr mai mare de pacienți tratați cu tolvaptan (6,2 %) comparativ cu pacienții tratați-cu placebo (1,7 %). Reacții adverse de gută au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu tolvaptan (28/961, 2,9 %) comparativ cu

pacienții tratați cu placebo (7/483, 1,4 %). În plus, utilizarea sporită a alopurinolului și a altor medicamente folosite în tratamentul gutei au fost observate într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Efectele asupra concentrațiilor serice de acid uric sunt atribuite schimbărilor hemodinamice renale reversibile, produse ca răspuns la efectele tolvaptanului asupra osmolalității urinei, ele putând fi relevante clinic. Cu toate acestea, evenimentele de concentrații crescute ale acidului uric și/sau gută nu au fost grave și nu au provocat oprirea tratamentului în studiul dublu-orb, controlat-cu placebo. Concentrațiile de acid uric urmează să fie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Jinarc, și în timpul tratamentului simptomatic, după caz.

Efectul tolvaptanului asupra ratei de filtrare glomerulară (RFG)

În studiile cu privire la BPRTAD, la inițierea tratamentului cu tolvaptan a fost observată o reducere reversibilă a RFG.

Insuficiență renală cronică

Sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea Jinarc la pacienții cu IRC în stadiul 4 terminal (RFG_e) < 25 ml/min/1,73 m²). Nu sunt disponibile date la pacienții cu IRC în stadiul 5. Tratamentul cu tolvaptan trebuie oprit dacă insuficiența renală progresează la IRC stadiul 5.

Lactoză

Jinarc conține lactoză ca excipient. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii tolvaptanului

Inhibitori CYP3A

Expunerea la tolvaptan este crescută în cazul utilizării concomitente cu medicamente care sunt inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicină).

Administrarea concomitentă de tolvaptan și ketoconazol a determinat o creștere de 440 % a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și o creștere de 248 % a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) observate pentru tolvaptan.

Administrarea concomitentă de tolvaptan și fluconazol, un inhibitor moderat al CYP3A, a determinat o creștere de 200 % și, respectiv, de 80 % a ASC și C_{max} ale tolvaptanului.

Administrarea concomitentă de tolvaptan cu suc de grapefruit, un inhibitor moderat până la puternic al CYP3A, a produs o dublare a valorilor concentrațiilor maxime (C_{max}) ale tolvaptanului.

Se recomandă reducerea dozei de tolvaptan la pacienții tratați cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A (vezi pct. 4.2). Pacienții care utilizează concomitent inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A trebuie tratați cu prudență, în special dacă frecvența de administrare a inhibitorilor este mai mare de o dată pe zi.

Inductori CYP3A

Utilizarea concomitentă a medicamentelor care sunt inductori puternici ai CYP3A (de exemplu rifampicina) va scădea expunerea la tolvaptan și eficacitatea. Administrarea concomitentă de tolvaptan cu rifampicină reduce C_{max} și ASC pentru tolvaptan cu aproximativ 85 %. Prin urmare,

administrarea concomitentă de tolvaptan cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu rifampicina, rifabutină, rifapentină, fenitoină, carbamazepină și sunătoare) trebuie evitată.

Administrarea concomitentă cu medicamente care cresc valoarea concentrației serice a sodiului

Nu există nicio experiență din studii clinice controlate pentru utilizarea concomitentă a tolvaptanului cu soluții de clorură de sodiu hipertonică, forme farmaceutice cu administrare orală care conțin sodiu, precum și cu medicamente care cresc valoarea concentrației serice a sodiului. Medicamentele cu conținut crescut de sodiu, cum sunt preparatele analgezice efervescente și anumite tratamente pentru dispepsie care conțin sodiu, pot crește la rândul lor valoarea concentrației serice a sodiului. Utilizarea concomitentă a tolvaptanului cu medicamente care cresc valoarea concentrației serice a sodiului poate duce la un risc mai crescut de a dezvolta hipernatremie (vezi pct. 4.4) și, prin urmare, nu este recomandată.

Diuretice

Pentru indicația de BPRTAD, tolvaptanul nu a fost studiat pe larg în cazul administrării concomitente cu diuretice. Cu toate că utilizarea concomitentă a tolvaptanului cu diuretice de ansă sau tiazidice nu pare să aibă un efect sinergic sau aditiv, fiecare clasă de medicamente are potențialul de a determina o deshidratare severă, care constituie un factor de risc pentru disfuncția renală. În cazul în care apar manifestări evidente de deshidratare sau disfuncție renală, trebuie luate măsurile adecvate care pot include necesitatea de a opri administrarea sau de a reduce dozele de tolvaptan și/sau diuretice și creșterea aportului de lichide. Trebuie evaluate și abordate terapeutic și alte cauze posibile ale disfuncției renale sau ale deshidratării.

Efectul tolvaptanului asupra farmacocineticii altor medicamente

Substraturi CYP3A

La subiecții sănătoși, tolvaptanul, care este un substrat CYP3A, nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale altor substraturi CYP3A (de exemplu warfarina sau amiodarona). Tolvaptanul a crescut concentrațiile plasmatice ale lovastatinului de 1,3 până la 1,5 ori. Chiar dacă această creștere nu are nicio relevanță clinică, ea indică faptul că tolvaptanul poate avea capacitatea de a crește expunerea la substraturi CYP3A4.

Substraturi ale transportorilor

Substraturi ale glicoproteinei P: Studiile *in vitro* indică faptul că tolvaptanul este un substrat și inhibitor competitiv al glicoproteinei P (P-gp). Concentrațiile plasmatice ale digoxinei la starea de echilibru au fost crescute (creștere de 1,3 ori a concentrației plasmatice maxime [C_{max}] observate și creștere de 1,2 ori a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, în raport cu intervalul de doze administrate [ASC_t]), când s-a administrat concomitent cu doze repetate de 60 mg de tolvaptan, administrate o dată pe zi. Prin urmare, pacienții tratați cu digoxină sau alte substraturi P-gp cu indice terapeutic îngust (de exemplu dabigatran) trebuie monitorizați cu atenție și evaluați pentru depistarea efectelor excesive în cazul tratamentului cu tolvaptan.

OATP1B1/OAT3/BCRP și OCT1: Studiile *in vitro* indică faptul că tolvaptanul și metabolitul său oxobutiric ar putea prezenta potențial de inhibare a transportorilor OATP1B1, OAT3, BCRP și OCT1. Administrarea concomitentă de tolvaptan (90 mg) cu rosuvastatină (5 mg), un substrat al BCRP, a crescut C_{max} și ASC_t ale rosuvastatinei cu 54 % și, respectiv, 69 %. În cazul în care substraturile BCRP (de exemplu sulfasalazină) sunt administrate concomitent cu tolvaptanul, sunt absolut necesare o abordare prudentă și evaluarea pacienților pentru depistarea efectelor excesive ale acestor medicamente.

Administrarea de rosuvastatină (substrat al OATP1B1) sau furosemidă (substrat al OAT3) la subiecți sănătoși cu concentrații plasmatice crescute ale metabolitului acid oxobutiric (inhibitor al OATP1B1 și OAT3) nu a modificat semnificativ farmacocinetica rosuvastatinei sau a furosemidei. În studiul pivot de fază 3, statinele utilizate în mod obișnuit concomitent cu tolvaptan (de exemplu rosuvastatină și pitavastatină) sunt substraturi ale OATP1B1 sau OATP1B3, dar cu toate acestea nu a fost observată nicio diferență în profilul evenimentelor adverse pe durata studiului pivot de fază 3 efectuat cu tolvaptan în indicația BPRTAD.

În cazul în care substraturile OCT1 (de exemplu metformină) sunt administrate concomitent cu tolvaptanul, sunt absolut necesare o abordare prudentă și evaluarea pacienților pentru depistarea efectelor excesive ale acestor medicamente.

Diuretice sau medicament(e) antihipertensiv(e) non-diuretic(e)

Tensiunea arterială în ortostatism nu a fost măsurată de rutină în studiile pentru indicația BPRTAD. Prin urmare, nu poate fi exclus riscul de hipotensiune arterială ortostatică/posturală, din cauza unei interacțiuni farmacodinamice cu tolvaptanul.

Administrare concomitentă cu analogi de vasopresină

Pe lângă efectul său de eliminare a apei la nivel renal, tolvaptanul are capacitatea de a bloca receptorii V2 vasculari ai vasopresinei implicați în eliberarea factorilor de coagulare (de exemplu factorul von Willebrand) din celulele endoteliale. Prin urmare, efectul analogilor de vasopresină, cum este desmopresina, poate fi atenuat la pacienții tratați cu astfel de analogi pentru prevenirea sau controlul sângerărilor, în cazul în care li se administrează concomitent tolvaptan. Nu se recomandă administrarea Jinarc concomitent cu analogi de vasopresină.

Fumatul și alcoolul etilic

Datele legate de antecedentele de fumat sau consumul de alcool etilic în studiile pentru indicația de BPRTAD sunt prea limitate pentru a stabili posibilele interacțiuni ale fumatului sau consumului de alcool etilic cu eficacitatea și siguranța tratamentului BPRTAD cu tolvaptan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tolvaptanului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Jinarc nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Jinarc este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tolvaptanul se excretă în laptele uman. Studiile la șobolani au evidențiat eliminarea tolvaptanului în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Jinarc este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Jinarc are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii de vehicule sau folosirii utilajelor trebuie avut în vedere faptul că, ocazional, pot apărea amețeli, astenie sau stare de oboseală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse previzibile sub aspect farmacodinamic și raportate cel mai frecvent sunt senzație de sete, poliurie, nicturie, polakiurie, care apar la aproximativ 55 %, 38 %, 29 % și respectiv 23 % dintre pacienți. În plus, tolvaptanul a fost asociat cu creșteri idiosincrazice ale valorilor alanin

aminotransferazei (ALT; 4,4%) și aspartat aminotransferazei sanguine (AST; 3,1%), cu cazuri rare de creșteri concomitente ale valorilor bilirubinei totale (BT; 0,2%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Incidența reacțiilor adverse la medicament asociate cu tratamentul cu tolvaptan este descrisă mai jos sub formă de tabel. Tabelul se bazează pe reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice și/sau al utilizării după punerea pe piață.

Toate reacțiile adverse la medicament sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse raportate în timpul utilizării după punerea pe piață nu poate fi stabilită, întrucât acestea provin din raportări spontane. În consecință, aceste reacții adverse sunt clasificate drept „cu frecvență necunoscută”.

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				Șoc anafilactic, Erupții cutanate tranzitorii generalizate
Tulburări metabolice și de nutriție	Polidipsie	Deshidratare, Hipernatremie, Scădere a apetitului alimentar, Hiperuricemie, Hiperglicemie, Gută		
Tulburări psihice		Insomnie		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, Amețeli	Disgeuzie, Sincopă		
Tulburări cardiace		Palpitații		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Xerostomie	Durere abdominală, Distensie abdominală, Constipație, Dispepsie, Boală de reflux gastroesofagian		
Tulburări hepatobiliare		Funcție hepatică anormală		Insuficiență hepatică acută ¹

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Xerodermie, Erupții cutanate tranzitorii, Prurit, Urticarie		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie, Spasme musculare, Mialgie		
Tulburări renale și ale căilor urinare	Nicturie, Polakiurie, Poliurie			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală, Senzație de sete	Astenie		
Investigații diagnostice		Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, Valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei, Scădere în greutate, Creștere în greutate	Valori crescute ale bilirubinei	Valori crescute ale creatinfosfokinazei în sânge

¹ observată după punerea pe piață la pacienții cu BPRTAD tratați cu tolvaptan. A fost necesar transplantul hepatic.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Rezultate de laborator

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu BPRTAD, creșterea ALT ($> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN]) a fost observată la 4,4 % (42/958) dintre pacienții tratați cu tolvaptan și la 1,0 % (5/484) dintre pacienții la care s-a administrat placebo, în timp ce creșterea AST ($> 3 \times$ LSVN) a fost observată la 3,1 % (30/958) dintre pacienții tratați cu tolvaptan și la 0,8 % (4/484) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Doi (2/957, 0,2 %) dintre acești pacienți tratați cu tolvaptan, precum și un al treilea pacient din cadrul unui studiu de extensie în regim deschis au prezentat creșteri ale valorilor enzimelor hepatice ($> 3 \times$ LSVN), cu creșteri concomitente ale BT ($> 2 \times$ LSVN).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, - menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doze unice de până la 480 mg (de 4 ori doza maximă zilnică recomandată) administrate oral și doze repetate de până la 300 mg, utilizate o dată pe zi timp de 5 zile au fost bine tolerate în studiile efectuate la subiecți sănătoși. Nu există un antidot specific în cazul intoxicației cu tolvaptan. Semnele

și simptomele de supradozaj acut pot fi anticipate ca fiind cele ale efectului farmacologic excesiv: o creștere a concentrației serice de sodiu, poliurie, senzația de sete și deshidratare/hipovolemie.

Nu s-au constatat cazuri de mortalitate la șobolani sau câini în urma administrării orale de doze unice de 2000 mg/kg (doza maximă posibilă). O doză unică de 2000 mg/kg administrată oral a fost letală la șoarece, iar simptomele de toxicitate la șoarecii afectați au inclus scăderea activității locomotorii, mers clătinat, tremor și hipotermie.

La pacienții cu supradozaj cu tolvaptan suspectat este recomandată evaluarea semnelor vitale, a concentrațiilor electrolitilor, a ECG și a stării de hidratare. Trebuie menținut aportul adecvat de apă și/sau electroliti de substituție până la reducerea excreției. Dializa ar putea să nu fie eficace pentru eliminarea tolvaptanului din cauza afinității sale mari de legare de proteinele plasmatiche umane (> 98 %).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grua farmacoterapeutică: diuretice, antagoniști ai vasopresinei, codul ATC: C03XA01.

Mecanism de acțiune

Tolvaptanul este un antagonist al vasopresinei cu acțiune specifică de blocare a legării arginin vasopresinei (AVP) la receptorii V2 situați în porțiunile distale ale nefronului. Afinitatea tolvaptanului pentru receptorul V2 uman este de 1,8 ori mai mare decât cea a AVP endogene.

Efecte farmacodinamice

Efectele farmacodinamice ale tolvaptanului au fost determinate la subiecți sănătoși și subiecți cu BPRTAD în stadiile 1-4 de IRC. Efectele asupra excreției apei libere și asupra volumului urinar sunt evidente în toate stadiile IRC, cu efecte absolute mai reduse observate în stadiile târzii, corespunzătoare cu scăderea numărului de nefroni funcționali. Au fost de asemenea observate reduceri acute ale volumului mediu total al rinichilor după trei săptămâni de tratament în toate stadiile IRC, cuprinse între -4,6 % pentru IRC stadiul 1 și -1,9 % pentru IRC stadiul 4.

Eficacitate și siguranță clinică

Principalul obiectiv al programului clinic de dezvoltare a tolvaptanului sub formă de comprimate pentru tratamentul BPRTAD este un studiu unic pivot, multinațional, de faza 3, randomizat, controlat cu placebo, în care siguranța și eficacitatea pe termen lung a unor scheme de tratament cu administrare orală de tolvaptan în doză divizată (doză ajustată treptat, între 60 mg/zi și 120 mg/zi) au fost comparate cu administrarea de placebo la 1445 de subiecți adulți cu BPRTAD.

În total, la nivel mondial au fost finalizate 14 studii clinice cu tolvaptan pentru indicația BPRTAD, inclusiv 8 studii în SUA, 1 în Olanda, 3 în Japonia, 1 în Coreea, precum și studiul pivot multinațional de faza 3.

Studiul pivot de faza 3 (TEMPO 3: 4, 156-04-251) a inclus subiecți din 129 de centre din America de Nord și de Sud, Japonia, Europa și din alte țări. Criteriul principal al acestui studiu a fost de a evalua eficacitatea pe termen lung a tolvaptanului în BPRTAD, pe baza modificării volumului total al rinichilor (VTR) (normalizate procentual; %) VTR la subiecții tratați cu tolvaptan, comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo. În acest studiu, un total de 1445 de pacienți adulți (cu vârsta între 18 ani și 50 de ani) cu dovezi de BPRTAD incipientă cu progresie rapidă (conform criteriilor Ravine modificate, VTR $\geq$ 750 ml, clearance-ul estimat al creatininei $\geq$ 60 ml/min) au fost randomizați într-un raport de 2:1 la tratamentul cu tolvaptan sau placebo. Pacienții au fost tratați timp de până la 3 ani.

Grupurile de tratament cu tolvaptan (n = 961) și administrare de placebo (n = 484) au fost echilibrate din punctul de vedere al sexului, cu o medie de vârstă de 39 de ani. Criteriile de includere au identificat pacienții care au prezentat dovezi incipiente de progresie a bolii la momentul inițial. La momentul inițial, pacienții au avut o rată medie estimată de filtrare glomerulară (RFG_e) de 82 ml/min/1,73 m² (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* [Colaborare epidemiologică în insuficiența renală cronică]; IRC-EPI), 79 % având hipertensiune arterială și VTR mediu de 1692 ml (ajustată la înălțime 972 ml/m). Aproximativ 35 % dintre subiecți s-au prezentat cu IRC în stadiul 1, 48 % cu IRC în stadiul 2, iar 17 % cu IRC în stadiul 3 (RFG_e_{IRC-EPI}). Cu toate că aceste criterii au fost utile în creșterea numărului populației de studiu reprezentată de pacienți cu progresie rapidă, analizele pe subgrupuri bazate pe criterii de stratificare (vârstă, VTR, RFG, albuminurie, hipertensiune arterială) au indicat că prezența unor astfel de factori de risc la pacienții mai tineri este predictibilă pentru o progresie mai rapidă a bolii.

Rezultatele criteriului final principal, rata modificării VTR la subiecții randomizați în grupul de tratament cu tolvaptan (normalizată procentual; %) față de rata modificării la subiecții la care s-a administrat placebo, au fost extrem de semnificative statistic. Rata creșterii VTR într-o perioadă de 3 ani a fost semnificativ mai mică pentru subiecții tratați cu tolvaptan, decât pentru subiecții la care s-a administrat placebo: 2,80 % pe an față de 5,51 % pe an (raportul mediei geometrice 0,974; 95 % ÎI 0,969 până la 0,980; p < 0,0001).

Criteriile finale secundare prestabilite au fost testate secvențial. Criteriul-cheie final secundar compus (progresia BPRTAD) a fost intervalul de timp până la evenimente multiple de progresie clinică de:

- 1) deteriorare a funcției renale (definită ca o reducere persistentă [susținută pe durata a cel puțin 2 săptămâni] cu 25 % a creatininei serice reciproce în timpul tratamentului [de la încheierea ajustării treptate până la ultima vizită din timpul tratamentului])
- 2) durere de rinichi semnificativă din punct de vedere medical (definită ca necesitând concediu medical, analgezice, narcotice și anti-nociceptive de ultimă instanță, intervenții radiologice sau chirurgicale)
- 3) deteriorare a hipertensiunii arteriale
- 4) deteriorare a valorilor albuminuriei

Numărul relativ al evenimentelor legate de BPRTAD a scăzut cu 13,5 % la pacienții tratați cu tolvaptan (rata de risc, 0,87; 95 % ÎI, 0,78 până la 0,97, p = 0,0095).

Rezultatul criteriului-cheie final secundar compus este atribuit în primul rând efectelor asupra deteriorării funcției renale și durerii de rinichi semnificative din punct de vedere medical. Probabilitatea producerii evenimentelor care au implicat funcția renală a fost cu 61,4 % mai redusă pentru tolvaptan, comparativ cu placebo (rata de risc, 0,39; 95 % ÎI, 0,26 până la 0,57; p nominală < 0,0001), în timp ce probabilitatea producerii evenimentelor de durere renală a fost cu 35,8 % mai redusă la pacienții tratați cu tolvaptan (rata de risc, 0,64; 95 % ÎI, 0,47 până la 0,89; p nominală = 0,007). În schimb, tolvaptanul nu a avut niciun efect asupra progresiei hipertensiunii arteriale sau albuminuriei.

TEMPO 4:4 este un studiu de extensie în regim deschis, care a inclus 871 subiecți care au finalizat studiul TEMPO 3:4, din 106 centre din 13 țări. Acest studiu a evaluat efectele tolvaptanului asupra siguranței, VTR și RFG_e la subiecții cărora li s-a administrat tratament activ timp de 5 ani (tratați precoce), comparativ cu subiecții la care s-a administrat placebo timp de 3 ani, apoi au fost trecuți la tratament activ cu o durată de 2 ani (tratați tardiv).

Criteriul final principal pentru VTR nu a determinat o diferență de modificare a volumului renal (-1,7 %) pe parcursul perioadei de tratament de 5 ani, între subiecții tratați precoce și cei tratați tardiv, la pragul prespecificat de semnificație statistică (p = 0,3580). La ambele grupuri, traiectoria de creștere a VTR a fost încetinită, comparativ cu placebo, în primii 3 ani, ceea ce sugerează că atât subiecții tratați precoce, cât și cei tratați tardiv cu tolvaptan au beneficiat de tratament în mod similar.

Un criteriu final secundar, care a testat persistența efectelor pozitive asupra funcției renale, a indicat că menținerea RFG_e observată până la finalul studiului pivot TEMPO 3:4 (3,01 până la 3,34 ml/min/1,73 m² la vizitele de urmărire 1 și 2) poate persista pe durata tratamentului în regim

deschis. Această diferență a fost menținută în analiza prespecificată cu model cu efecte mixte și măsurători repetate (*mixed effect model repeat measurement*, MMRM) ($3,15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Î 95 % 1,462 până la 4,836, $p = 0,0003$) și în analizele de sensibilitate în care datele privind RFG_e la momentul inițial au fost extrapolate în sens longitudinal ($2,64 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, Î 95 % 0,672 până la 4,603, $p = 0,0086$). Aceste date sugerează că tolvaptanul poate încetini rata deteriorării funcției renale și că aceste beneficii persistă pe durata terapiei.

Nu sunt disponibile în prezent date pe termen mai lung, care să evidențieze dacă terapia de lungă durată cu tolvaptan continuă să încetinească rata deteriorării funcției renale și să influențeze rezultatele clinice ale BPRTAD, inclusiv întârzierea debutului bolii renale în stadiu final.

Genotiparea pentru genele *PKD1* și *PKD2* a fost efectuată la o majoritate a pacienților incluși în studiul de extensie în regim deschis (TEMPO 4:4), dar rezultatele nu sunt cunoscute încă.

După administrarea unui tratament suplimentar cu tolvaptan timp de 2 ani, rezultând o durată a terapiei totale cu tolvaptan de 5 ani nu au fost identificate noi semnale de siguranță în administrare.

Studiul 156-13-210, de fază 3, multicentric, internațional, cu eliminare randomizată, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, a comparat eficacitatea și siguranța tolvaptanului (în doze cuprinse între 45 mg/zi și 120 mg/zi) cu placebo la pacienții capabili să tolereze tolvaptanul pe parcursul unei perioade de stabilire treptată a dozelor și introducere, cu durata de cinci săptămâni. Studiul a utilizat un protocol cu eliminare randomizată a tratamentului activ, în scopul creșterii complianței la pacienții care au fost capabili să tolereze tolvaptanul pe parcursul unei perioade de prerandomizare în regim simplu-orb, cu durata de 5 săptămâni, care a constat într-o perioadă de stabilire treptată a dozelor cu durata de 2 săptămâni și o perioadă de introducere cu durata de 3 săptămâni. Protocolul a fost utilizat pentru a reduce la minimum impactul opririi premature a terapiei și al datelor lipsă privind criteriile finale ale studiului.

Un număr total de 1370 pacienți (vârsta: între 18 ani și 65 de ani) cu IRC și valori ale RFG_e cuprinse între 25 și 65 ml/min/1,73 m², în cazul celor cu vârsta mai mică de 56 de ani; sau valori ale RFG_e cuprinse între 25 și 44 ml/min/1,73 m² plus o scădere a valorilor RFG_e la >2,0 ml/min/1,73 m²/an, în cazul celor cu vârsta cuprinsă între 56 de ani și 65 de ani, au fost randomizați pentru a li se administra fie tolvaptan ($n = 683$), fie placebo ($n = 687$) și au fost tratați pe o perioadă de 12 luni.

Pentru subiecții randomizați, valoarea medie a RFG_e a fost de 41 ml/min/1,73 m² (formula CKD-EPI), iar valoarea medie istorică a VTR, disponibilă la 318 (23 %) dintre subiecți, a fost de 2026 ml. Aproximativ 5 % au prezentat valori ale RFG_e de 60 ml/min/1,73 m² sau mai mari (CKD de stadiu 2), 75 % au prezentat valori ale RFG_e mai mici de 60 și mai mari de 30 ml/min/1,73 m² (CKD de stadiu 3) și 20 % dintre pacienți au prezentat valori ale RFG_e mai mici de 30, dar mai mari de 15 ml/min/1,73 m² (CKD de stadiu 4). CKD de stadiu 3 poate fi subdivizată în stadiul 3a, cu o proporție de 30 % (RFG_e cuprinsă între 45 ml/min/1,73 m² și sub 60 ml/min/1,73 m²), și stadiul 3b, cu o proporție de 45 % (RFG_e cuprinsă între 30 și 45 ml/min/1,73 m²).

Criteriul final principal al studiului a fost modificarea RFG_e la evaluarea post-tratament, comparativ cu concentrațiile inițiale anterioare tratamentului. La pacienții tratați cu tolvaptan, reducerea RFG_e a fost semnificativ mai mică decât la pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$). Diferența între tratamente privind modificarea RFG_e observată în cadrul acestui studiu este de 1,27 ml/min/1,73 m², ceea ce reprezintă o reducere de 35 % a valorilor medii prin metoda CMMP ale modificării RFG_e, de -2,34 ml/min/1,73 m² în grupul tratat cu tolvaptan, comparativ cu o valoare de -3,61 ml/min/1,73 m² observată în grupul la care s-a administrat placebo pe parcursul unei perioade de un an. Criteriul-cheie final secundar a fost compararea eficacității tratamentului cu tolvaptan față de placebo în reducerea scăderii pantei anualizate a RFG_e, măsurată în toate momentele de timp ale studiului. Aceste date au evidențiat, de asemenea, un beneficiu semnificativ oferit de tolvaptan, comparativ cu placebo ($p < 0,0001$).

Analiza la nivel de subgrup a criteriilor finale principale și secundare, în funcție de stadiul CKD, a arătat efecte similare, consecvente ale tratamentului în raport cu placebo la subiecții cu boală de stadiu 2, 3a și stadiul 4 incipient (RFG_e între 25 și 29 ml/min/1,73 m²) la momentul inițial.

O analiză prespecificată pe subgrupuri a sugerat că tolvaptanul are un efect mai scăzut la pacienții cu vârsta peste 55 ani, un subgrup mic, cu o rată considerabil mai mică de reducere a RFG_e.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tolvaptan la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în boala polichistică renală (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, tolvaptanul este absorbit rapid, atingând concentrații plasmatice maxime la aproximativ 2 ore de la administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a tolvaptanului este de aproximativ 56 %. Administrarea concomitentă a tolvaptanului cu o masă bogată în grăsimi a crescut concentrațiile maxime ale tolvaptanului până la de 2 ori, dar nu a modificat ASC. Chiar dacă relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută, doza matinală trebuie luată în condiții de repaus alimentar, pentru a reduce la minim riscul inutil de creștere a expunerii maxime (vezi pct. 4.2).

Distribuție

După administrarea orală de doze unice ≥ 300 mg, concentrațiile plasmatice maxime par să atingă o valoare de platou, posibil pe baza saturării absorbției. Tolvaptanul se leagă în mod reversibil (98 %) de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Tolvaptanul este metabolizat intens la nivelul ficatului, aproape exclusiv de către CYP3A. Tolvaptanul este un substrat slab al CYP3A4 și nu pare să aibă nicio activitate de inhibare. Studiile *in vitro* au indicat că tolvaptanul nu are nicio activitate inhibitorie pentru CYP3A. Paisprezece metaboliti au fost identificați în plasmă, urină și materiile fecale; cu o singură excepție, toți au fost metabolizați și de CYP3A. Numai metabolitul acidului oxobutiric reprezintă mai mult de 10 % din radioactivitatea plasmatică totală; toți ceilalți sunt prezenți în concentrații mai mici decât cele ale tolvaptanului. Metabolii tolvaptanului au o contribuție minoră sau inexistentă la efectul farmacologic al tolvaptanului; toți metabolii au o activitate slabă sau inexistentă de antagonist al receptorilor umani V₂, în comparație cu tolvaptanul. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal este de aproximativ 8 ore, iar concentrațiile de tolvaptan la starea de echilibru sunt obținute după administrarea primei doze.

Eliminare

Mai puțin de 1 % din substanța activă intactă este excretată nemodificată în urină. Experimentele cu tolvaptan radiomarcant au arătat că 40 % din radioactivitate a fost recuperată în urină, iar 59 % a fost recuperată în materii fecale, unde tolvaptanul nemodificat a reprezentat 32 % din radioactivitate. Tolvaptanul este doar o componentă minoră a plasmei (3 %).

Liniaritate/Non-liniaritate

În cazul administrării orale de doze unice, valorile C_{max} au prezentat creșteri inferioare creșterilor proporționale cu doza în intervalul de doze de la 30 mg la 240 mg, atingând apoi o valoare de platou la doze cuprinse între 240 mg și 480 mg. ASC crește liniar.

După administrarea repetată a dozei de 300 mg o dată pe zi, expunerea la tolvaptan a crescut de doar 6,4-ori în comparație cu administrarea unei doze de 30 mg. Pentru schemele de tratament cu doze divizate de 30 mg/zi, 60 mg/zi și 120 mg/zi la pacienții cu BPRTAD, expunerea la tolvaptan (ASC) crește liniar.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstă

Clearance-ul tolvaptanului nu este afectat în mod semnificativ de vârstă.

Insuficiență hepatică

Efectele insuficienței hepatice ușoare sau moderate (Clasele A și B conform scorului Child-Pugh) asupra farmacocineticii tolvaptanului au fost investigate la 87 pacienți cu hepatopatie de diferite cauze. Nu s-au constatat modificări clinic semnificative în ceea ce privește eliminarea din organism la doze cuprinse între 5 mg și 60 mg. Sunt disponibile informații foarte limitate în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform scorului Child-Pugh).

În cadrul unei analize asupra farmacocineticii populaționale la pacienții cu edem hepatic, valorile ASC în cazul tolvaptanului administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform scorului Child-Pugh) și ușoară sau moderată (Clasele A și B conform scorului Child-Pugh) au fost de 3,1 ori și 2,3 ori mai mari față de cele ale subiecților sănătoși.

Insuficiență renală

În cazul unei analize asupra farmacocineticii populaționale pentru pacienți cu BPRTAD, concentrațiile tolvaptanului au crescut, în comparație cu subiecții sănătoși, odată cu reducerea funcției renale sub pragul RFG_e de 60 ml/min/1,73 m². O scădere a RFG_{eIRC-EPI} de la 72,2 la 9,79 (ml/min/1,73 m²) a fost asociată cu reducerea cu 32 % a clearance-ului corporal total.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea.

Teratogenitatea a fost observată la iepuri la o doză de 1000 mg/kg/zi (de 2,6 ori expunerea față de doza maximă recomandată la om de 120 mg/zi). Nu s-au observat efecte teratogene la iepuri la doza de 300 mg/kg/zi (de 1,2 ori expunerea față de doza maximă recomandată la om de 120 mg/zi).

Într-un studiu peri- și post-natal efectuat la șobolan, s-au observat întârzierea osificării și reducerea greutatei corporale a puilor, la doza mare de 1000 mg/kg pe zi.

Două studii de fertilitate la șobolani au arătat efecte asupra generației parentale (scăderea consumului de alimente și creșterea în greutate, salivă), dar tolvaptanul nu a afectat performanțele reproductive la masculi și nu au existat efecte asupra fetoșilor. La femele au fost observate cicluri estrale anormale în ambele studii.

Valoarea dozei la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) asupra reproducerii la femele (100 mg/kg/zi) a fost de aproximativ 4,4 ori expunerea la doza maximă recomandată la om de 120 mg/zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Hidroxipropilceluloză
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Lac de aluminiu indigo carmin

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Jinarc 15 mg comprimate

7 sau 28 comprimate în blister din PVC/aluminiu

Jinarc 30 mg comprimate

7 sau 28 comprimate în blister din PVC/aluminiu

Jinarc 15 mg comprimate + Jinarc 45 mg comprimate

14 comprimate în 1 blister din PVC/aluminiu cu 7 comprimate $\times$ 15 mg și 7 comprimate $\times$ 45 mg
28 comprimate în 2 blistere din PVC/aluminiu cu 7 comprimate $\times$ 15 mg și 7 comprimate $\times$ 45 mg
56 comprimate în 4 blistere din PVC/aluminiu cu 7 comprimate $\times$ 15 mg și 7 comprimate $\times$ 45 mg

14 comprimate în 1 blister din PVC/aluminiu în cutie tip portofel cu 7 comprimate $\times$ 15 mg și
7 comprimate $\times$ 45 mg
28 comprimate în 2 blistere din PVC/aluminiu în cutie tip portofel cu 7 comprimate $\times$ 15 mg și
7 comprimate $\times$ 45 mg
56 comprimate în 4 blistere din PVC/aluminiu în cutie tip portofel cu 7 comprimate $\times$ 15 mg și
7 comprimate $\times$ 45 mg

Jinarc 30 mg comprimate + Jinarc 60 mg comprimate

14 comprimate în 1 blister din PVC/aluminiu cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și 7 comprimate $\times$ 60 mg
28 comprimate în 2 blistere din PVC/aluminiu cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și 7 comprimate $\times$ 60 mg
56 comprimate în 4 blistere din PVC/aluminiu cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și 7 comprimate $\times$ 60 mg

14 comprimate în 1 blister din PVC/aluminiu în cutie tip portofel cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și
7 comprimate $\times$ 60 mg
28 comprimate în 2 blistere din PVC/aluminiu în cutie tip portofel cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și
7 comprimate $\times$ 60 mg
56 comprimate în 4 blistere din PVC/aluminiu în cutie tip portofel cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și
7 comprimate $\times$ 60 mg

Jinarc 30 mg comprimate + Jinarc 90 mg comprimate

14 comprimate în 1 blister din PVC/aluminiu cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și 7 comprimate $\times$ 90 mg
28 comprimate în 2 blistere din PVC/aluminiu cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și 7 comprimate $\times$ 90 mg
56 comprimate în 4 blistere din PVC/aluminiu cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și 7 comprimate $\times$ 90 mg

14 comprimate în 1 blister din PVC/aluminiu în cutie tip portofel cu 7 comprimate $\times$ 30 mg și
7 comprimate $\times$ 90 mg

28 comprimate în 2 blistere din PVC/aluminiu în cutie tip portofel cu 7 comprimate × 30 mg și
7 comprimate × 90 mg
56 comprimate în 4 blistere din PVC/aluminiu în cutie tip portofel cu 7 comprimate × 30 mg și
7 comprimate × 90 mg

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jinarc 15 mg comprimate

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

Jinarc 30 mg comprimate

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

Jinarc 15 mg comprimate + Jinarc 45 mg comprimate

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

EU/1/15/1000/014-016 (blister în cutie tip portofel)

Jinarc 30 mg comprimate + Jinarc 60 mg comprimate

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

EU/1/15/1000/017-019 (blister în cutie tip portofel)

Jinarc 30 mg comprimate + Jinarc 90 mg comprimate

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

EU/1/15/1000/020-022 (blister în cutie tip portofel)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 mai 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 3 aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea în fiecare dintre statele membre, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să agreeze cu fiecare autoritate națională competentă conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare și modalitățile de distribuție. DAPP se va asigura că toți profesioniștii din domeniul sănătății și părinții/persoanele care asigură îngrijirea, care se anticipează că vor prescrie și/sau utiliza JINARC au acces la/le este oferit următorul pachet educațional

- Materialul educațional pentru medic

- Pachetul de informare a pacientului

Programul educațional vizează conștientizarea riscului potențial de hepatotoxicitate și oferirea de recomandări despre modul de gestionare a acestui risc și despre importanța prevenirii sarcinii înainte de inițierea și pe durata tratamentului cu Jinarc.

Materialul educațional pentru medic va conține:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Materialul de instruire a profesioniștilor din domeniul sănătății

Materialul de instruire a profesioniștilor din domeniul sănătății va conține următoarele elemente-cheie

- Riscul de hepatotoxicitate asociat cu utilizarea de Jinarc
- Importanța prevenirii sarcinii înaintea și pe durata tratamentului cu Jinarc

Pachetul de informare a pacientului va conține:

- Un prospect cu informații pentru pacient
- Material educațional pentru pacient/persoana care asigură îngrijirea
- Un card de avertizare a pacientului

Materialul educațional pentru pacient/persoana care asigură îngrijirea va conține următoarele mesaje-cheie:

- Riscul de hepatotoxicitate asociat cu utilizarea de Jinarc
- Importanța prevenirii sarcinii înaintea și pe durata tratamentului cu Jinarc

Cardul de avertizare a pacientului va conține următoarele mesaje-cheie:

- Semnele sau simptomele de toxicitate hepatică și deshidratare severă
- Sfaturi în cazul apariției unor astfel de simptome

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA) pentru examinarea riscurilor de: • hepatotoxicitate asociată cu utilizarea de Jinarc. În plus, studiul va oferi și informații despre • rezultatele sarcinii, la pacientele tratate cu Jinarc • modele privind utilizarea medicamentului, în special în cazul utilizării pentru indicații terapeutice altele decât cele autorizate oficial (off-label) și al utilizării la pacienți cu vârste de peste 50 de ani • RAM asociate cu utilizarea de lungă durată a Jinarc Raportul final al studiului va fi depus până la:	Trimestrul 1 2025

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jinarc 15 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tolvaptan 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

7 comprimate

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jinarc 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jinarc 15 mg comprimate

tolvaptan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jinarc 30 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tolvaptan 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

7 comprimate

28 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jinarc 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jinarc 30 mg comprimate

tolvaptan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jinarc 15 mg comprimate

Jinarc 45 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 15 mg conține tolvaptan 15 mg.

Fiecare comprimat de 45 mg conține tolvaptan 45 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Fiecare ambalaj de 14 comprimate conține:

7 × 15 mg comprimate și 7 × 45 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 28 comprimate conține:

14 × 15 mg comprimate și 14 × 45 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 56 comprimate conține:

28 × 15 mg comprimate și 28 × 45 mg comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jinarc 15 mg comprimate

Jinarc 45 mg comprimate

tolvaptan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

✱
☾

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (blistere în cutie tip portofel)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jinarc 15 mg comprimate

Jinarc 45 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 15 mg conține tolvaptan 15 mg.

Fiecare comprimat de 45 mg conține tolvaptan 45 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Fiecare ambalaj de 14 comprimate conține:

7 × 15 mg comprimate și 7 × 45 mg comprimate în cutie de carton

Fiecare ambalaj de 28 comprimate conține:

14 × 15 mg comprimate și 14 × 45 mg comprimate în cutie de carton

Fiecare ambalaj de 56 comprimate conține:

28 × 15 mg comprimate și 28 × 45 mg comprimate în cutie de carton

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE TIP PORTOFEL****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jinarc 15 mg comprimate

Jinarc 45 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 15 mg conține tolvaptan 15 mg.

Fiecare comprimat de 45 mg conține tolvaptan 45 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Fiecare ambalaj de 14 comprimate conține:

7 × 15 mg comprimate și 7 × 45 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 28 comprimate conține:

14 × 15 mg comprimate și 14 × 45 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 56 comprimate conține:

28 × 15 mg comprimate și 28 × 45 mg comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

✱
C

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jinarc 30 mg comprimate

Jinarc 60 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 30 mg conține tolvaptan 30 mg.

Fiecare comprimat de 60 mg conține tolvaptan 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Fiecare ambalaj de 14 comprimate conține:

7 × 30 mg comprimate și 7 × 60 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 28 comprimate conține:

14 × 30 mg comprimate și 14 × 60 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 56 comprimate conține:

28 × 30 mg comprimate și 28 × 60 mg comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jinarc 30 mg comprimate

Jinarc 60 mg comprimate

tolvaptan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

✱
C

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (blistere în cutie tip portofel)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jinarc 30 mg comprimate

Jinarc 60 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 30 mg conține tolvaptan 30 mg.

Fiecare comprimat de 60 mg conține tolvaptan 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Comprimat**

Fiecare ambalaj de 14 comprimate conține:

7 × 30 mg comprimate și 7 × 60 mg comprimate în cutie de carton

Fiecare ambalaj de 28 comprimate conține:

14 × 30 mg comprimate și 14 × 60 mg comprimate în cutie de carton

Fiecare ambalaj de 56 comprimate conține:

28 × 30 mg comprimate și 28 × 60 mg comprimate în cutie de carton

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE TIP PORTOFEL****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jinarc 30 mg comprimate

Jinarc 60 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 30 mg conține tolvaptan 30 mg.

Fiecare comprimat de 60 mg conține tolvaptan 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Fiecare ambalaj de 14 comprimate conține:

7 × 30 mg comprimate și 7 × 60 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 28 comprimate conține:

14 × 30 mg comprimate și 14 × 60 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 56 comprimate conține:

28 × 30 mg comprimate și 28 × 60 mg comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

✱
C

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jinarc 30 mg comprimate

Jinarc 90 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 30 mg conține tolvaptan 30 mg.

Fiecare comprimat de 90 mg conține tolvaptan 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Fiecare ambalaj de 14 comprimate conține:

7 × 30 mg comprimate și 7 × 90 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 28 comprimate conține:

14 × 30 mg comprimate și 14 × 90 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 56 comprimate conține:

28 × 30 mg comprimate și 28 × 90 mg comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jinarc 30 mg comprimate

Jinarc 90 mg comprimate

tolvaptan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

✱
C

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (blistere în cutie tip portofel)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jinarc 30 mg comprimate

Jinarc 90 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 30 mg conține tolvaptan 30 mg.

Fiecare comprimat de 90 mg conține tolvaptan 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**Comprimat**

Fiecare ambalaj de 14 comprimate conține:

7 × 30 mg comprimate și 7 × 90 mg comprimate în cutie de carton

Fiecare ambalaj de 28 comprimate conține:

14 × 30 mg comprimate și 14 × 90 mg comprimate în cutie de carton

Fiecare ambalaj de 56 comprimate conține:

28 × 30 mg comprimate și 28 × 90 mg comprimate în cutie de carton

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE TIP PORTOFEL****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jinarc 30 mg comprimate

Jinarc 90 mg comprimate

tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat de 30 mg conține tolvaptan 30 mg.

Fiecare comprimat de 90 mg conține tolvaptan 90 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

Fiecare ambalaj de 14 comprimate conține:

7 × 30 mg comprimate și 7 × 90 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 28 comprimate conține:

14 × 30 mg comprimate și 14 × 90 mg comprimate

Fiecare ambalaj de 56 comprimate conține:

28 × 30 mg comprimate și 28 × 90 mg comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se mesteca comprimatul.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

✱
C

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Jinarc 15 mg comprimate
Jinarc 30 mg comprimate
Jinarc 45 mg comprimate
Jinarc 60 mg comprimate
Jinarc 90 mg comprimate

Tolvaptan

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Jinarc și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jinarc
3. Cum să luați Jinarc
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jinarc
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Jinarc și pentru ce se utilizează

Jinarc conține substanța activă tolvaptan, care blochează efectul vasopresinei, un hormon implicat în formarea de chisturi în rinichii pacienților cu boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRTAD). Prin blocarea efectului vasopresinei, Jinarc încetinește dezvoltarea chisturilor din rinichi la pacienții cu BPRTAD, reduce simptomele bolii și crește producerea de urină.

Jinarc este un medicament utilizat pentru tratamentul unei afecțiuni numite „boala polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă” (BPRTAD). Această boală cauzează creșterea unor chisturi pline cu lichid în rinichi, care creează presiune asupra țesuturilor din jur și reduc funcționarea rinichilor, ducând posibil până la insuficiență renală. Jinarc este utilizat în tratamentul BPRTAD la adulți cu insuficiență renală cronică (IRC) stadiile 1 până la 4, cu dovezi de boală cu progresie rapidă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jinarc

Nu luați Jinarc

- dacă sunteți alergic la tolvaptan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau dacă sunteți alergic la benzazepină ori derivați de benzazepină (de exemplu benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilat sau mirtazapină).
- dacă vi s-a spus că aveți valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge, care nu permit tratamentul cu tolvaptan.
- dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează (nu produc urină).

- dacă aveți o afecțiune asociată cu un volum de sânge foarte scăzut (de exemplu deshidratare severă sau sângerare)
- dacă aveți o afecțiune care crește nivelul sodiului din sângele dumneavoastră.
- dacă nu vă dați seama când vă este sete.
- dacă sunteți gravidă.
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Jinarc, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți o boală de ficat.
- dacă nu puteți bea suficientă apă (vezi „Consumul suficient de apă” de mai jos) sau dacă aveți restricții privind consumul de lichide.
- dacă aveți dificultăți la urinare (de exemplu aveți prostata mărită).
- dacă aveți o concentrație prea mare sau prea scăzută de sodiu din sânge.
- dacă ați avut în trecut o reacție alergică la benzazepină, tolervaptan ori alți derivați de benzazepină (de exemplu benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilat sau mirtazapină) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți diabet zaharat.
- dacă vi s-a spus că aveți o concentrație mare dintr-o substanță chimică numită acid uric în sângele dumneavoastră (care poate să determine crize de gută).
- dacă aveți o boală de rinichi în stadiu avansat.

Acest medicament poate face ca ficatul dumneavoastră să nu funcționeze corect. Prin urmare, vă rugăm să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră dacă aveți semne care ar putea indica posibile probleme ale ficatului, cum sunt:

- greață
- vărsături
- febră
- oboseală
- pierdere a poftei de mâncare
- dureri în abdomen
- urină închisă la culoare
- icter (îngălbenire a pielii sau a ochilor)
- mâncărime de piele
- sindrom de tip gripal (dureri articulare și musculare cu febră)

În timpul tratamentului cu acest medicament, medicul dumneavoastră vă va recomanda efectuarea lunară de teste de sânge pentru depistarea modificărilor în funcția ficatului dumneavoastră.

Consumul suficient de apă

Acest medicament determină pierderea apei deoarece acest medicament face să crească producerea de urină în corpul dumneavoastră. Pierderea apei poate determina reacții adverse cum sunt uscăciunea gurii și senzația de sete, sau chiar și reacții adverse mai severe, cum sunt problemele de rinichi (vezi pct. 4). Prin urmare, este important să aveți acces la apă și să puteți bea cantități suficiente atunci când simțiți că vă este sete. Înainte de culcare trebuie să beți 1 sau 2 pahare cu apă, chiar dacă nu simțiți că vă este sete și, de asemenea, trebuie să beți apă după ce urinați în timpul nopții. O atenție deosebită trebuie acordată dacă aveți o boală care reduce aportul adecvat de lichide sau dacă sunteți expus unui risc crescut de pierdere de apă, de exemplu în caz de vărsături sau diaree. Din cauza creșterii producerii de urină, este important, de asemenea, să aveți întotdeauna acces la o toaletă.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani), întrucât nu a fost studiat la aceste grupe de vârstă.

Jinarc împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Următoarele medicamente pot crește efectul Jinarc:

- amprenavir, atazanavir, darunavir/ritonavir și fosamprenavir (utilizate pentru tratamentul HIV/SIDA),
- aprepitant (utilizat pentru a preveni greața și vărsăturile în chimioterapie),
- crizotinib și imatinib (utilizate pentru tratamentul cancerului),
- ketoconazol, fluconazol sau itraconazol (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice),
- antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina,
- verapamil (utilizat pentru tratamentul bolilor de inimă și tensiunii arteriale mari),
- ciprofloxacina (un antibiotic),
- diltiazem (utilizat pentru tratamentul tensiunii arteriale mari și durerii în piept).

Următoarele medicamente pot scădea efectul Jinarc:

- fenitoină sau carbamazepină (utilizate pentru tratamentul epilepsiei),
- rifampicină, rifabutină sau rifapentină (utilizate pentru tratamentul tuberculozei),
- sunătoare (un preparat medicinal tradițional pe bază de plante, pentru ameliorarea scăderii dispoziției și a anxietății ușoare)

Jinarc poate crește efectul următoarelor medicamente:

- digoxina (utilizată pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii și insuficienței cardiace),
- dabigatran (utilizat pentru subțierea sângelui),
- sulfasalazină (utilizată pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale sau al poliartritei reumatoide),
- metformină (utilizată pentru tratamentul diabetului).

Jinarc poate scădea efectul următoarelor medicamente:

- analogi de vasopresină cum este desmopresina (utilizată pentru creșterea valorilor factorilor de coagulare a sângelui sau pentru a controla cantitatea de urină pe care o eliminați sau incontinența urinară).

Aceste medicamente pot influența efectul Jinarc sau Jinarc le poate influența efectele acestora:

- diuretice (utilizate pentru a crește producerea de urină). Dacă sunt luate în același timp cu Jinarc, acestea pot crește riscul de reacții adverse legate de pierderea de apă sau pot cauza probleme cu rinichii.
- diuretice sau alte medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari. Dacă sunt luate în același timp cu Jinarc, acestea pot crește riscul de tensiune arterială mică atunci când vă ridicați din poziția șezând sau de la orizontală.
- medicamente care cresc concentrațiile de sodiu din sângele dumneavoastră sau care conțin cantități mari de sare (de exemplu comprimatele care se dizolvă în apă și remediile utilizate în caz de indigestie). Acestea pot crește efectul Jinarc. Există riscul ca acest lucru să ducă la o cantitate prea mare de sodiu în sângele dumneavoastră.

Cu toate acestea, s-ar putea să nu fie o problemă să luați aceste medicamente în același timp cu Jinarc. Medicul dumneavoastră va fi în măsură să decidă cum este mai bine pentru dumneavoastră.

Jinarc împreună cu alimente și băuturi

Nu beți suc de grapefruit în timpul tratamentului cu acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să folosească măsuri contraceptive sigure în timpul tratamentului cu acest medicament.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot să aibă o senzație de amețală, de slăbiciune sau de oboseală după ce li s-a administrat Jinarc. În cazul în care vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje.

Jinarc conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Jinarc

Jinarc poate fi prescris numai de către medici care sunt specializați în tratamentul BPRTAD. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza

Cantitatea zilnică de Jinarc este divizată în două doze, una mai mare decât cealaltă. Doza mai mare trebuie luată dimineața când vă treziți, cu cel puțin 30 de minute înainte de masă de dimineață. Doza mai mică este luată după 8 ore.

Combinațiile de doze sunt:

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Tratamentul dumneavoastră va începe în mod normal cu o doză de 45 mg dimineața și 15 mg cu 8 ore mai târziu. Medicul dumneavoastră poate să vă crească treptat doza până la o combinație de maximum 90 mg dimineața și 30 mg după 8 ore. Pentru a găsi cea mai bună doză, medicul dumneavoastră va verifica periodic cât de bine tolerați o doză care v-a fost prescrisă. Luați întotdeauna cea mai mare combinație de doză tolerabilă care v-a fost prescrisă de către medicul dumneavoastră.

Dacă luați alte medicamente care pot crește efectele Jinarc, este posibil să vi se recomande utilizarea de doze mai mici. În acest caz, medicul dumneavoastră vă poate prescrie comprimate de Jinarc cu 30 mg sau 15 mg tolvaptan, care trebuie să fie luate o dată pe zi, dimineața.

Mod de administrare

Înghițiți comprimatele fără să le mestecați, cu un pahar cu apă.

Doza de dimineață de Jinarc trebuie luată cu cel puțin 30 de minute înainte de masă de dimineață. A doua doză zilnică poate fi luată cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Jinarc decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât doza care v-a fost prescrisă, **beți multă apă și luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu spitalul local.** Nu uitați să luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului, astfel încât să fie clar ce ați luat. Dacă luați doza mai mare foarte târziu în cursul zilei, este posibil să fie necesar să mergeți la toaletă mai des în timpul nopții.

Dacă uitați să luați Jinarc

Dacă uitați să luați medicamentul, trebuie să luați doza imediat ce vă aduceți aminte, în aceeași zi.

Dacă nu luați comprimatele într-o zi, luați-vă doza obișnuită în ziua următoare. **NU** luați o doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate.

Dacă încetați să luați Jinarc

Dacă încetați să luați acest medicament, chisturile din rinichii dumneavoastră ar putea crește la fel de rapid ca înainte de a fi început tratamentul cu Jinarc. Prin urmare, este indicat să opriți tratamentul cu acest medicament doar dacă observați reacții adverse care necesită asistență medicală de urgență (vezi pct. 4) sau dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave:

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos, s-ar putea să aveți nevoie de asistență medicală de urgență. Încetați să luați Jinarc și contactați imediat un medic sau mergeți la cel mai apropiat spital dacă:

- constatați că este dificil să urinați.
- observați unflare la nivelul feței, buzelor sau limbii, aveți mâncărimi, o erupție generalizată pe piele sau respirație șuierătoare severă sau senzație de lipsă de aer (simptome ale unei reacții alergice).

Jinarc poate face ca ficatul dumneavoastră să nu funcționeze corect.

Adresați-vă medicului dacă aveți simptome de greață, vărsături, febră, oboseală, pierdere a poftei de mâncare, durere în abdomen, urină închisă la culoare, icter (îngălbenire a pielii sau a ochilor), mâncărime la nivelul pielii sau dureri articulare și musculare însoțite de febră.

Alte reacții adverse:**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație de sete (care necesită consum excesiv de apă)
- durere de cap
- amețală
- diaree
- gură uscată
- nevoia crescută de a urina, de a urina în timpul nopții sau de a urina mai des
- extenuare

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- deshidratare
- valori mari ale sodiului, acidului uric și zahărului din sânge
- reducere a poftei de mâncare
- modificări ale gustului
- gută
- tulburări de somn
- leșin
- bătăi puternice ale inimii
- dificultăți la respirație
- durere de burtă
- senzație de plin sau disconfort la nivelul stomacului
- constipație
- senzație de arsură în capul pieptului
- funcție anormală a ficatului
- piele uscată

- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- urticarie
- durere articulară
- spasme musculare
- durere musculară
- slăbiciune generală
- valori crescute ale concentrației enzimelor hepatice în sânge
- scădere în greutate
- creștere în greutate

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- valori crescute ale concentrației bilirubinei (o substanță care poate provoca îngălbenirea pielii sau a ochilor) în sânge

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- reacții alergice (vezi mai sus)
- erupție trecătoare generalizată pe piele
- insuficiență hepatică acută (IHA)
- creșterea nivelului de creatinkinază (o enzimă care măsoară funcția musculară și cardiacă) în sânge

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Jinarc

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe cutia tip portofel și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Jinarc

- Substanța activă este tolvaptan.
Fiecare comprimat Jinarc 15 mg conține tolvaptan 15 mg.
Fiecare comprimat Jinarc 30 mg conține tolvaptan 30 mg.
Fiecare comprimat Jinarc 45 mg conține tolvaptan 45 mg.
Fiecare comprimat Jinarc 60 mg conține tolvaptan 60 mg.
Fiecare comprimat Jinarc 90 mg conține tolvaptan 90 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat (vezi pct. 2), amidon de porumb, celuloză microcristalină, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, lac de aluminiu indigo carmin.

Cum arată Jinarc și conținutul ambalajului

Comprimatele Jinarc de concentrații diferite au forme și marcaje diferite:
comprimatul de 15 mg: albastru, triunghiular, marcat cu „OTSUKA” și „15” pe o față.
comprimatul de 30 mg: albastru, rotund, marcat cu „OTSUKA” și „30” pe o față.
comprimatul de 45 mg: albastru, pătrat, marcat cu „OTSUKA” și „45” pe o față.
comprimatul de 60 mg: albastru, dreptunghiular modificat, marcat cu „OTSUKA” și „60” pe o față.
comprimatul de 90 mg: albastru, pentagonal, marcat cu „OTSUKA” și „90” pe o față.

Medicamentul dumneavoastră este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

Jinarc 15 mg comprimate: ambalaje conținând 7 comprimate sau 28 comprimate

Jinarc 30 mg comprimate: ambalaje conținând 7 comprimate sau 28 comprimate

Jinarc 45 mg comprimate + Jinarc 15 mg comprimate: ambalaje (blister cu sau fără cutie tip portofel) conținând
14 comprimate (7 comprimate cu concentrație mai mare + 7 comprimate cu concentrație mai mică),
28 comprimate (14 comprimate cu concentrație mai mare + 14 comprimate cu concentrație mai mică)
sau
56 comprimate (28 comprimate cu concentrație mai mare + 28 comprimate cu concentrație mai mică).

Jinarc 60 mg comprimate + Jinarc 30 mg comprimate: ambalaje (blister cu sau fără cutie tip portofel) conținând
14 comprimate (7 comprimate cu concentrație mai mare + 7 comprimate cu concentrație mai mică),
28 comprimate (14 comprimate cu concentrație mai mare + 14 comprimate cu concentrație mai mică)
sau
56 comprimate (28 comprimate cu concentrație mai mare + 28 comprimate cu concentrație mai mică).

Jinarc 90 mg comprimate + Jinarc 30 mg comprimate: ambalaje (blister cu sau fără cutie tip portofel) conținând
14 comprimate (7 comprimate cu concentrație mai mare + 7 comprimate cu concentrație mai mică),
28 comprimate (14 comprimate cu concentrație mai mare + 14 comprimate cu concentrație mai mică)
sau
56 comprimate (28 comprimate cu concentrație mai mare + 28 comprimate cu concentrație mai mică).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

Franța

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

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

Irlanda

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru tolvaptan [indicat pentru adulții cu boală polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă (BPRTAD)], concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Pe baza datelor din literatura de specialitate și a rapoartelor spontane privind riscul de creștere a valorilor creatinfosfokinazei (CPK) în sânge, care includ în unele cazuri o relație temporală strânsă și o deprovocare pozitivă (cu reducerea sau dispariția reacțiilor adverse la întreruperea medicamentului), PRAC consideră că o relație cauzală între tolvaptan [indicat pentru adulții cu boală polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă (BPRTAD)] și creșterea valorilor creatinfosfokinazei (CPK) este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin tolvaptan (indicat pentru adulții cu BPRTAD) trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tolvaptan (indicat pentru adulții cu boală polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă (BPRTAD)) CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin tolvaptan (indicat pentru adulții cu boală polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă (BPRTAD)) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.