

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Jinarc 15 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

Jinarc 30 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

Jinarc 45 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 45 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

Jinarc 60 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 60 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

Jinarc 90 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 90 mg de tolvaptán.

Excipiente(s) con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Jinarc 15 mg comprimidos

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

Jinarc 30 mg comprimidos

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

Jinarc 45 mg comprimidos

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

Jinarc 60 mg comprimidos

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

Jinarc 90 mg comprimidos

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

Ajuste de la dosis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad hepática idiosincrática

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las directrices recomendadas para la interrupción permanente son:

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

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

Acceso a agua

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

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

Deshidratación

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

Obstrucción del flujo urinario

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

Equilibrio hídrico y electrolítico

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

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

Anomalías en la concentración sérica de sodio

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

Anafilaxia

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

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

Diabetes mellitus

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

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

Aumento de la concentración de ácido úrico

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

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

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

Enfermedad renal crónica

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

Lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de tolvaptán

Inhibidores del CYP3A

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

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

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

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

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

Inductores del CYP3A

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

Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio

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

Diuréticos

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

Efecto de tolvaptán sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos del CYP3A

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

Sustratos de transportador

Los estudios *in vitro* indican que tolvaptán es un sustrato y un inhibidor competitivo de la glucoproteína P (P-gp). Los estudios *in vitro* indican que tolvaptán o su metabolito oxobutírico pueden tener el potencial de inhibir los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP y OCT1. Las concentraciones de digoxina en estado estacionario aumentaron (1,3 veces la concentración plasmática máxima observada [C_{max}] y 1,2 veces el área bajo la curva de la concentración plasmática en relación con el tiempo a lo largo del intervalo posológico [AUC_{τ}]) al administrarse de forma conjunta con dosis diarias múltiples de 60 mg de tolvaptán. Por consiguiente, los pacientes tratados con digoxina o con otros sustratos de la glicoproteína P de índice terapéutico estrecho (p. ej., dabigatrán) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por efectos en exceso durante el tratamiento con tolvaptán. Las estatinas empleadas habitualmente en el ensayo fundamental en fase 3 de tolvaptán (por ejemplo, rovastatina y pitavastatina) son los sustratos de OATP1B1 o OATP1B3; sin embargo, no se observó ninguna diferencia en el perfil de acontecimientos adversos durante el ensayo pivotal en fase 3 de tolvaptán en pacientes con PQRAD. Si se administran los sustratos de OATP1B1 y de OATP1B3

(por ejemplo, estatinas como rovastatina y pitavastatina), sustratos de OAT3 (por ejemplo, metotrexato o ciprofloxacino), sustratos de BCRP (por ejemplo, sulfasalazina) o sustratos de OCT1 (por ejemplo, metformina) junto con tolvaptán, los pacientes deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por los efectos excesivos de estos medicamentos.

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

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

Administración concomitante con análogos de la vasopresina

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

Tabaquismo y alcohol

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas predecibles desde el punto de vista farmacodinámico y notificadas con mayor frecuencia son sed, poliuria, nicturia y polaquiuria, que tuvieron lugar respectivamente en el 55 %, el 38 %, el 29 % y el 23 % de los pacientes. Además, tolvaptán se ha asociado a elevaciones

idiosincrásicas de las concentraciones sanguíneas de alanina transaminasa (ALT; 4,4 %) y de aspartato transaminasa (AST; 3,1 %), con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total (BT; 0,2 %).

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Shock anafiláctico, erupción generalizada
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Polidipsia	Deshidratación, hipernatremia, apetito disminuido, hiperuricemia, hiperglucemia, gota		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo	Disgeusia, síncope		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, boca seca	Dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico		
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal		Insuficiencia hepática aguda ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Piel seca, erupción, prurito, urticaria		

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, espasmos musculares, mialgia		
Trastornos renales y urinarios	Nicturia, polaquiuria, poliuria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, sed	Astenia		
Exploraciones complementarias		Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, peso disminuido, peso aumentado	Bilirrubina elevada	

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Resultados analíticos

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ver Ficha Técnica completa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jinarc 15 mg comprimidos

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

Jinarc 30 mg comprimidos

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

Jinarc 15 mg comprimidos + Jinarc 45 mg comprimidos

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg
28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg
56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con 7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg

28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con 7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg
56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con 7 comprimidos de 15 mg y 7 comprimidos de 45 mg

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 60 mg comprimidos

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg
28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg
56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg
28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg
56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 60 mg

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 90 mg comprimidos

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg
28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg
56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg

14 comprimidos en 1 blíster de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg
28 comprimidos en 2 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg
56 comprimidos en 4 blísteres de PVC/lámina de aluminio en caja con estuche de blíster con 7 comprimidos de 30 mg y 7 comprimidos de 90 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Jinarc 15 mg comprimidos

EU/1/15/1000/001-002 (blíster)

Jinarc 30 mg comprimidos

EU/1/15/1000/003-004 (blíster)

Jinarc 15 mg comprimidos + Jinarc 45 mg comprimidos

EU/1/15/1000/005-007 (blíster)

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

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 60 mg comprimidos

EU/1/15/1000/008-010 (blíster)

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

Jinarc 30 mg comprimidos + Jinarc 90 mg comprimidos

EU/1/15/1000/011-013 (blíster)

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

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

Fecha de la primera autorización: 27 de mayo de 2015

Fecha de la última renovación: 3 de abril de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2021

11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.

12. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

13. PRESENTACIONES Y PRECIOS

Jinarc 15 mg comprimidos, 7 comprimidos PVP 111,20 € PVPIVA 115,65 €.

Jinarc 30 mg comprimidos, 7 comprimidos PVP 194,06 € PVPIVA 201,82 €.

Jinarc 45 mg / 15 mg comprimidos, (28 comp./28 comp.) 56 comprimidos PVP 548,19 € PVPIVA 570,12 €.

Jinarc 60 mg / 30 mg comprimidos, (28 comp./28 comp.) 56 comprimidos PVP 615,35 € PVPIVA 639,96 €.

Jinarc 90 mg / 30 mg comprimidos, (28 comp./28 comp.) 56 comprimidos PVP 677,51 €
PVPIVA 704,61 €.

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