ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 15 mg, comprimés
Jinarc 30 mg, comprimés
Jinarc 15 mg, comprimés + Jinarc 45 mg, comprimés
Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 60 mg, comprimés
Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 90 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jinarc 15 mg, comprimés

Chaque comprimé contient 15 mg de tolvaptan.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé de 15 mg contient environ 35 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Jinarc 30 mg, comprimés

Chaque comprimé contient 30 mg de tolvaptan.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé de 30 mg contient environ 70 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Jinarc 15 mg, comprimés + Jinarc 45 mg, comprimés

Chaque comprimé de 15 mg contient 15 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé de 45 mg contient 45 mg de tolvaptan.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé de 15 mg contient environ 35 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé de 45 mg contient environ 12 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 60 mg, comprimés

Chaque comprimé de 30 mg contient 30 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé de 60 mg contient 60 mg de tolvaptan.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé de 30 mg contient environ 70 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé de 60 mg contient environ 16 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 90 mg, comprimés

Chaque comprimé de 30 mg contient 30 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé de 90 mg contient 90 mg de tolvaptan.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé de 30 mg contient environ 70 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Chaque comprimé de 90 mg contient environ 24 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Jinarc 15 mg, comprimés

Comprimé bleu, de forme triangulaire (grand axe : 6,58 mm, petit axe : 6,20 mm) légèrement convexe portant les mentions « OTSUKA » et « 15 » gravées sur une face.

Jinarc 30 mg, comprimés

Comprimé bleu, de forme ronde (diamètre : 8 mm), légèrement convexe portant les mentions « OTSUKA » et « 30 » gravées sur une face.

Jinarc 15 mg, comprimés + Jinarc 45 mg, comprimés

Comprimé 15 mg : comprimé bleu, de forme triangulaire (grand axe : 6,58 mm, petit axe : 6,20 mm), légèrement convexe portant les mentions « OTSUKA » et « 15 » gravées sur une face.

Comprimé 45 mg : comprimé bleu, de forme carrée (6,8 mm de côté, grand axe : 8,2 mm) légèrement convexe portant les mentions « OTSUKA » et « 45 » gravées sur une face.

Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 60 mg, comprimés

Comprimé 30 mg : comprimé bleu, de forme ronde (diamètre : 8 mm), légèrement convexe portant les mentions « OTSUKA » et « 30 » gravées sur une face.

Comprimé 60 mg : comprimé bleu, de forme rectangulaire modifiée (grand axe : 9,9 mm, petit axe : 5,6 mm), légèrement convexe portant les mentions « OTSUKA » et « 60 » gravées sur une face.

Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 90 mg, comprimés

Comprimé 30 mg : comprimé bleu, de forme ronde (diamètre : 8 mm) légèrement convexe portant les mentions « OTSUKA » et « 30 » gravées sur une face.

Comprimé 90 mg : comprimé bleu, de forme pentagonale (grand axe : 9,7 mm, petit axe : 9,5 mm) légèrement convexe portant les mentions « OTSUKA » et « 90 » gravées sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Jinarc est indiqué pour ralentir la progression du développement des kystes et de l'insuffisance rénale dans la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte atteint d'une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 4 à l'initiation du traitement, avec des signes d'évolution rapide de la maladie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par tolvaptan doit être instauré et suivi par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la PKRAD et possédant une compréhension approfondie des risques du traitement par tolvaptan, y compris l'hépatotoxicité et les exigences de surveillance (voir rubrique 4.4).

Posologie

Jinarc doit être administré deux fois par jour fractionné en 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ou 90 mg + 30 mg. La dose du matin doit être prise au réveil, au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. La seconde dose quotidienne peut être prise avec ou sans nourriture. Selon ces schémas posologiques, les doses quotidiennes totales sont de 60, 90 ou 120 mg.

Titration de la dose

La dose initiale de tolvaptan est de 60 mg par jour, fractionnée en 45 mg + 15 mg (45 mg pris au réveil, avant le petit-déjeuner et 15 mg pris 8 heures plus tard). La dose initiale doit être progressivement augmentée pour arriver à une dose fractionnée de tolvaptan de 90 mg (60 mg + 30 mg) par jour, puis à une dose cible fractionnée de tolvaptan de 120 mg (90 mg + 30 mg) par jour, si tolérée, avec un intervalle d'au moins une semaine entre chaque augmentation de dose. La titration doit se faire avec prudence afin d'éviter une intolérance liée à une augmentation trop rapide des doses. La dose peut être réduite en fonction de la tolérance des patients. Les patients doivent être maintenus à la dose maximale tolérée de tolvaptan.

Le but de la titration est de bloquer l'activité de la vasopressine au niveau du récepteur V2 rénal de façon aussi complète et constante que possible, tout en maintenant un équilibre hydrique acceptable

(voir rubrique 4.4).

Des mesures de l'osmolalité urinaire sont recommandées pour suivre l'adéquation de l'inhibition de la vasopressine. Une surveillance périodique de l'osmolalité plasmatique ou de la natrémie (pour le calcul de l'osmolarité plasmatique) et/ou du poids corporel doit être envisagé pour surveiller le risque de déshydratation secondaire à l'effet aquarétique du tolvaptan en cas d'apport insuffisant en eau chez un patient. La sécurité et l'efficacité de Jinarc dans la MRC de stade 5 n'ont pas été bien établies ; le traitement par tolvaptan doit donc être interrompu si la MRC évolue vers une insuffisance rénale de stade 5. La dose matinale de Jinarc doit être prise au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. La deuxième dose quotidienne peut être prise avec ou sans nourriture. Le traitement doit être interrompu si la capacité à boire ou l'accès à l'eau est limité (voir rubrique 4.4).

Le tolvaptan ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de la nécessité de boire de l'eau ou d'autres liquides aqueux en quantités suffisantes (voir rubrique 4.4).

Ajustement de la dose chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A

Chez les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5), les doses de tolvaptan doivent être réduites comme suit :

Dose quotidienne fractionnée de tolvaptan	Dose réduite (une prise par jour)
90 + 30 mg	30 mg (réduction supplémentaire à 15 mg si les doses de 30 mg ne sont pas bien tolérées)
60 + 30 mg	30 mg (réduction supplémentaire à 15 mg si les doses de 30 mg ne sont pas bien tolérées)
45 + 15 mg	15 mg

Ajustement de la dose chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A

Chez les patients prenant des inhibiteurs modérés du CYP3A, les doses de tolvaptan doivent être réduites comme suit :

Dose quotidienne fractionnée de tolvaptan	Dose fractionnée réduite
90 + 30 mg	45 + 15 mg
60 + 30 mg	30 + 15 mg
45 + 15 mg	15 + 15 mg

Des diminutions supplémentaires doivent être envisagées si les patients ne tolèrent pas les doses réduites de tolvaptan.

Sujets âgés

Les concentrations plasmatiques de tolvaptan ne sont pas modifiées chez les sujets âgés. Cependant, la sécurité et l'efficacité du tolvaptan chez les patients atteints de PKRAD âgés de plus de 50 ans n'ont pas encore été établies.

Insuffisance rénale

Le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients atteints d'anurie (voir rubrique 4.3).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients présentant une clairance de la créatinine < 10 mL/min ou chez les patients dialysés. Le risque d'atteinte hépatique chez les patients, présentant une diminution sévère de la fonction rénale (c'est-à-dire DFG_e < 20), peut être augmenté. Ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter une hépatotoxicité. Les données chez les patients atteints de MRC de stade 3 sont plus limitées que chez ceux de stade 1 ou 2 (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, les bénéfices et les risques du traitement par Jinarc doivent être évalués avec prudence. Les patients doivent être étroitement surveillés et les enzymes hépatiques doivent être suivies de façon régulière (voir rubrique 4.4). Jinarc

est contre-indiqué chez les patients présentant une augmentation des enzymes hépatiques et/ou des signes ou symptômes d'atteinte hépatique avant l'initiation du traitement et répondant aux critères d'arrêt définitif du tolvaptan (voir rubriques 4.3 et 4.4). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tolvaptan chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Le tolvaptan n'est pas recommandé dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés sans les croquer, avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (voir rubrique 4.4)
- Augmentation des enzymes hépatiques et/ou signes ou symptômes d'atteinte hépatique avant l'initiation du traitement et répondant aux critères d'arrêt définitif du tolvaptan (voir rubrique 4.4)
- Anurie
- Déplétion volémique
- Hypernatrémie
- Patients qui ne peuvent pas ressentir la soif ou satisfaire leur soif
- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hépatotoxicité idiosyncrasique

Le tolvaptan a été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux sanguins d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT), avec des cas peu fréquents d'augmentations concomitantes de la bilirubine totale (BT).

Depuis la commercialisation du tolvaptan chez des patients atteints de PKRAD, une insuffisance hépatique aiguë ayant requis une transplantation hépatique a été rapportée.

Dans une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo menée chez des patients atteints de PKRAD, une augmentation ($> 3 \times$ limite supérieure de la normale [LSN]) de l'ALAT a été observée chez 4,4 % des patients (42/958) du groupe tolvaptan et chez 1,0 % des patients (5/484) du groupe placebo, tandis qu'une augmentation ($> 3 \times$ LSN) de l'ASAT a été observée chez 3,1 % des patients (30/958) du groupe tolvaptan et 0,8 % des patients (4/484) du groupe placebo. Deux (2/957 ; 0,2 %) de ces patients du groupe tolvaptan, ainsi qu'un troisième patient d'une étude d'extension en ouvert, ont présenté des augmentations des enzymes hépatiques ($> 3 \times$ LSN) avec des augmentations concomitantes de la BT ($> 2 \times$ LSN). L'atteinte hépatocellulaire (correspondant à des augmentations de l'ALAT $> 3 \times$ LSN) est apparue dans les 3 à 14 mois après l'initiation du traitement et ces augmentations ont été réversibles avec les taux d'ALAT revenant à des valeurs $< 3 \times$ LSN en 1 à 4 mois. Bien que ces augmentations concomitantes aient été réversibles après l'arrêt rapide du tolvaptan, elles représentent un risque potentiel d'atteinte hépatique importante. Des modifications similaires, avec d'autres médicaments, ont été associées à un risque potentiel de causer des lésions hépatiques irréversibles pouvant engager le pronostic vital.

Les médecins prescripteurs doivent se conformer scrupuleusement aux mesures de sécurité exigées ci-dessous.

Pour limiter le risque d'atteinte hépatique importante et/ou irréversible, un dosage sanguin des
--

transaminases hépatiques et de la bilirubine est requis avant l'initiation du traitement par Jinarc, puis mensuellement pendant 18 mois et tous les 3 mois par la suite. Une surveillance concomitante des symptômes pouvant indiquer une atteinte hépatique (tels que fatigue, anorexie, nausées, gêne dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, vomissements, fièvre, éruption cutanée, prurit, urines foncées ou jaunisse) est recommandée.

L'utilisation du tolvaptan est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) chez les patients présentant, avant l'initiation du traitement, des taux d'ALAT, d'ASAT ou de BT anormaux répondant aux critères d'arrêt définitif (voir ci-après). En cas de taux initiaux anormaux inférieurs aux seuils imposant un arrêt définitif du traitement, le tolvaptan ne peut être instauré que si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels. Les tests de la fonction hépatique doivent dans ce cas être poursuivis à une fréquence plus élevée. L'avis d'un hépatologue est recommandé.

Durant les 18 premiers mois de traitement, Jinarc ne peut être dispensé qu'aux patients dont le médecin a jugé que la fonction hépatique était compatible avec la poursuite du traitement.

En cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique ou si des augmentations anormales cliniquement significatives de l'ALAT ou de l'ASAT sont détectées pendant le traitement, l'administration de Jinarc doit être immédiatement interrompue et de nouvelles analyses, incluant le dosage de l'ALAT, de l'ASAT, de la BT et des phosphatases alcalines (PA), doivent être réalisées dès que possible (idéalement dans les 48 à 72 heures). Les analyses doivent se poursuivre à une fréquence plus élevée jusqu'à ce que les symptômes/signes/anomalies des paramètres biologiques se stabilisent ou disparaissent, auquel cas le traitement par Jinarc peut être réinitié.

La pratique clinique actuelle suggère que le traitement par Jinarc doit être interrompu s'il est confirmé que les taux de transaminases augmentent ou restent élevés et il doit être arrêté définitivement si des augmentations importantes et/ou des symptômes cliniques d'atteinte hépatique persistent.

Les recommandations pour l'arrêt définitif incluent :

- ALAT ou ASAT > 8 fois LSN
- ALAT ou ASAT > 5 fois LSN pendant plus de deux semaines
- ALAT ou ASAT > 3 fois LSN et (BT > 2 fois LSN ou rapport international normalisé [RIN] > 1,5)
- ALAT ou ASAT > 3 fois LSN avec symptômes persistants d'atteinte hépatique comme indiqué ci-dessus.

Si les taux d'ALAT et d'ASAT restent inférieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Jinarc peut être réinstauré avec prudence, aux mêmes doses ou à des doses inférieures, en procédant à des surveillances fréquentes. En effet, chez certains patients, les taux de transaminases semblent se stabiliser avec la poursuite du traitement.

Accès à l'eau

Le tolvaptan peut provoquer des effets indésirables liés à la perte d'eau, tels que soif, polyurie, nycturie et pollakiurie (voir rubrique 4.8). Les patients doivent donc avoir accès à l'eau (ou à d'autres liquides aqueux) et être capables d'en boire en quantités suffisantes (voir rubrique 4.2). Il faut recommander aux patients de boire de l'eau ou d'autres liquides aqueux dès les premiers signes de soif afin d'éviter une soif excessive ou une déshydratation.

En outre, les patients doivent boire 1 à 2 verres de liquide avant le coucher, qu'ils aient soif ou non, et boire à nouveau la nuit à chaque épisode de nycturie.

Déshydratation

Le bilan volémique doit être surveillé chez les patients prenant du tolvaptan car le traitement par le tolvaptan peut entraîner une déshydratation sévère constituant un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de déshydratation manifeste, il convient de prendre des mesures appropriées qui peuvent inclure la nécessité d'interrompre le traitement ou de réduire la posologie du tolvaptan et

d'augmenter l'apport hydrique. Une prudence particulière est requise chez les patients souffrant de maladies nuisant à un apport hydrique approprié ou présentant un risque accru de perte d'eau, par exemple en cas de vomissements ou de diarrhée.

Obstruction des voies urinaires

La diurèse doit être assurée. Les patients présentant une obstruction partielle des voies urinaires, par exemple les patients souffrant d'une hypertrophie de la prostate ou de troubles de la miction, sont exposés à un risque plus important de rétention urinaire aiguë.

Équilibre hydro-électrolytique

Le bilan hydro-électrolytique doit être surveillé chez tous les patients. L'administration de tolvaptan induit une aquarèse abondante et peut provoquer une déshydratation et une augmentation de la natrémie (voir rubrique 4.8) ; le tolvaptan est contre-indiqué chez les patients présentant une hypernatrémie (voir rubrique 4.3). Par conséquent, la créatinine sérique, les électrolytes et les symptômes de déséquilibre électrolytique (par exemple : vertiges, évanouissement, palpitations, confusion, faiblesse, démarche instable, hyperréflexie, convulsions, coma) doivent être évalués avant et après l'initiation du traitement par le tolvaptan afin de déceler toute déshydratation éventuelle.

Lors d'un traitement à long terme, les électrolytes doivent être surveillés au moins tous les trois mois.

Anomalies de la natrémie

Les anomalies de la natrémie (hyponatrémie ou hypernatrémie) doivent être corrigées avant l'initiation du traitement par tolvaptan.

Anaphylaxie

Depuis sa commercialisation, de très rares cas d'anaphylaxie (incluant choc anaphylactique et éruption cutanée généralisée) ont été rapportés après l'administration de tolvaptan. Ce type de réaction est survenu après la première administration de tolvaptan. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant le traitement. Les patients présentant une hypersensibilité connue à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (par exemple le bénazépril, le conivaptan, le mésylate de fenoldopam ou la mirtazapine) sont susceptibles de présenter une réaction d'hypersensibilité au tolvaptan (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

En cas de réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves, l'administration de tolvaptan doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. L'hypersensibilité étant une contre-indication (voir rubrique 4.3), le traitement ne doit jamais être repris après une réaction anaphylactique ou d'autres réactions allergiques graves.

Lactose

Jinarc contient du lactose comme excipient. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Diabète

Les patients diabétiques ayant une glycémie élevée (par exemple supérieure à 300 mg/dL) peuvent présenter une pseudo-hyponatrémie. Cet état pathologique doit être exclu avant et pendant le traitement par le tolvaptan.

Le tolvaptan peut causer une hyperglycémie (voir rubrique 4.8). Par conséquent, les patients diabétiques recevant du tolvaptan doivent être traités avec prudence. Ceci s'applique en particulier aux patients présentant un diabète de type II insuffisamment contrôlé.

Augmentation de l'uricémie

La diminution de la clairance rénale de l'acide urique est un effet connu du tolvaptan. Dans une étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo menée chez des patients présentant une PKRAD, une augmentation de l'uricémie potentiellement cliniquement significative (supérieure à 10 mg/dL) a été rapportée plus fréquemment chez les patients du groupe tolvaptan (6,2 %) que chez ceux du groupe placebo (1,7 %). Des effets indésirables à type de goutte ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par tolvaptan (28/961 ; 2,9 %) que chez les patients recevant un placebo (7/483 ; 1,4 %). En outre, une augmentation de l'utilisation d'allopurinol et d'autres médicaments employés pour traiter la goutte a été observée dans l'étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo. Les effets sur l'uricémie sont imputables aux modifications hémodynamiques rénales réversibles qui surviennent en réponse aux effets du tolvaptan sur l'osmolalité urinaire et peuvent être cliniquement significatifs. Néanmoins, les événements d'augmentation de l'uricémie et/ou de goutte étaient sans gravité et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement dans l'étude en double aveugle contrôlée *versus* placebo. Les taux d'acide urique doivent être évalués avant l'initiation du traitement par Jinarc et, si nécessaire, pendant le traitement, en fonction des symptômes.

Effet du tolvaptan sur le débit de filtration glomérulaire (DFG).

Une diminution réversible du DFG a été observée dans des études sur la PKRAD lors de l'initiation du traitement par tolvaptan.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du tolvaptan

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple, amprénavir, aprépitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, imatinib, vérapamil) ou des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple, itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine) augmente l'exposition au tolvaptan.

L'administration concomitante de tolvaptan et de kétoconazole a entraîné une augmentation de 440 % de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) et une augmentation de 248 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) observée du tolvaptan.

L'administration concomitante de tolvaptan et de fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A, a entraîné une augmentation de 200 % de l'ASC et de 80 % de la C_{max} du tolvaptan.

L'administration concomitante de tolvaptan et de jus de pamplemousse, un inhibiteur modéré à puissant du CYP3A, a doublé les concentrations maximales de tolvaptan (C_{max}).

Une réduction de la dose de tolvaptan est recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A (voir rubrique 4.2). Les patients qui prennent des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A doivent être traités avec prudence, en particulier lorsque la fréquence d'administration des inhibiteurs est supérieure à une fois par jour.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A (par exemple, rifampicine) diminue l'exposition au tolvaptan et son efficacité. L'administration concomitante de tolvaptan et de rifampicine diminue la C_{max} et l'ASC du tolvaptan d'environ 85 %. Par conséquent, l'administration concomitante de tolvaptan et d'inducteurs puissants du CYP3A (par exemple, rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénytoïne, carbamazépine et millepertuis) doit être évitée.

Administration concomitante avec des médicaments augmentant la natrémie

Il n'existe pas de données d'études cliniques contrôlées concernant l'administration concomitante de tolvaptan et de solutions hypertoniques de chlorure de sodium, de formulations orales de sodium et de médicaments augmentant la natrémie. Les médicaments ayant une teneur élevée en sodium tels que les préparations antalgiques effervescentes et certains médicaments utilisés dans le traitement de la

dyspepsie qui contiennent du sodium peuvent également augmenter la natrémie. L'administration concomitante de tolvaptan et de médicaments augmentant la natrémie peut accroître le risque d'hypernatrémie (voir rubrique 4.4) et est donc pas recommandée.

Diurétiques

Le tolvaptan n'a pas fait l'objet d'études approfondies en association aux diurétiques dans la PKRAD. Malgré l'absence apparente d'effet synergique ou additif lié à une utilisation concomitante de tolvaptan avec les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques, chaque classe d'agent peut provoquer une déshydratation sévère qui constitue un facteur de risque d'insuffisance rénale. En cas de déshydratation ou d'insuffisance rénale manifeste, des mesures appropriées doivent être prises telles que l'interruption ou la diminution des doses de tolvaptan et/ou de diurétiques et l'augmentation de l'apport hydrique. Les autres causes potentielles d'insuffisance rénale ou de déshydratation doivent être évaluées et prises en charge.

Effets du tolvaptan sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Chez les volontaires sains, le tolvaptan, substrat du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de certains autres substrats du CYP3A (par exemple, warfarine ou amiodarone). Le tolvaptan a multiplié par 1,3 à 1,5 les concentrations plasmatiques de lovastatine. Bien que cette augmentation ne soit pas cliniquement significative, elle indique que le tolvaptan peut potentiellement augmenter l'exposition aux substrats du CYP3A.

Substrats des transporteurs

Les études *in vitro* indiquent que le tolvaptan est un substrat et un inhibiteur compétitif de la glycoprotéine P. Les études *in vitro* indiquent que le tolvaptan ou son métabolite oxobutyrique peuvent potentiellement inhiber les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP et OCT1. Les concentrations de la digoxine à l'état d'équilibre ont été augmentées après administration concomitante de doses quotidiennes répétées de 60 mg de tolvaptan (multiplication par 1,3 de la concentration plasmatique maximale observée [C_{max}] et par 1,2 de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps entre 2 administrations [ASC_T]). Les patients recevant de la digoxine ou d'autres substrats de la glycoprotéine P à marge thérapeutique étroite (par exemple, dabigatran) doivent donc être traités avec prudence et surveillés afin de rechercher d'éventuels effets majorés pendant le traitement par tolvaptan. Les statines couramment utilisées dans l'étude pivot de phase III du tolvaptan (par exemple, rosuvastatine et pitavastatine) sont des substrats de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3. Aucune différence dans le profil des effets indésirables n'a cependant été observée dans l'étude pivot de phase III du tolvaptan dans la PKRAD. En cas d'administration concomitante de substrats de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (par exemple, statines telles que rosuvastatine et pitavastatine), de substrats de l'OAT3 (par exemple, méthotrexate, ciprofloxacine), de substrats du BCRP (par exemple, sulfasalazine) ou de substrats de l'OCT1 (par exemple, metformine) et de tolvaptan, les patients doivent être traités avec prudence et surveillés pour détecter les effets majorés de ces médicaments.

Médicament(s) antihypertenseur(s) diurétique(s) ou non

La pression artérielle en position debout n'a pas été mesurée en routine dans les études sur la PKRAD, par conséquent, un risque d'hypotension orthostatique due à une interaction pharmacodynamique avec le tolvaptan ne peut être exclu.

Administration concomitante avec des analogues de la vasopressine

En plus de son effet sur l'aquarèse rénale, le tolvaptan peut inhiber les récepteurs vasculaires V2 de la vasopressine impliqués dans la libération des facteurs de coagulation (par exemple, facteur de von Willebrand) à partir des cellules endothéliales. Par conséquent, en cas d'administration concomitante avec le tolvaptan, l'effet d'analogues de la vasopressine tels que la desmopressine peut être diminué chez les patients traités par ce type d'analogues pour prévenir ou contrôler des hémorragies. L'administration de Jincor avec des analogues de la vasopressine n'est pas recommandée.

Tabac et alcool

Les données relatives aux antécédents de tabagisme ou de consommation d'alcool durant les études sur la PKRAD sont trop limitées pour déterminer les effets possibles du tabac ou de l'alcool sur l'efficacité et la sécurité du traitement par tolvaptan dans la PKRAD.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de tolvaptan chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant le traitement par Jinarc. Jinarc ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si le tolvaptan est excrété dans le lait maternel. Les études menées chez le rat ont mis en évidence une excrétion du tolvaptan dans le lait.

Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Jinarc est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les études chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Jinarc a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des vertiges, une asthénie ou une fatigue peuvent survenir occasionnellement.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et attendus sur le plan pharmacodynamique sont la soif, la polyurie, la nycturie et la pollakiurie, qui surviennent chez environ 55 %, 38 %, 29 % et 23 % des patients, respectivement. Le tolvaptan a par ailleurs été associé à des augmentations idiosyncrasiques des taux sanguins d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ALAT et ASAT), avec de rares cas d'augmentation concomitante de la bilirubine totale (BT).

Tableau des effets indésirables

L'incidence des effets indésirables (EI) associés au traitement par tolvaptan est présentée ci-dessous sous forme de tableau. Le tableau est basé sur les effets indésirables rapportés pendant les essais cliniques et/ou l'utilisation après commercialisation.

Tous les effets indésirables sont énumérés par classe de système d'organe et fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). À l'intérieur de chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

La fréquence des effets indésirables rapportés pendant une utilisation après commercialisation ne peut pas être déterminée puisqu'ils sont dérivés de rapports spontanés. En conséquence, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée d'« indéterminée ».

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée*
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique, Rash généralisé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Polydipsie	Déshydratation, Hypernatrémie, Appétit diminué, Hyperuricémie, Hyperglycémie, Goutte		
Affections psychiatriques		Insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalée, Sensation vertigineuse			
Affections cardiaques		Palpitations		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Bouche sèche	Douleur abdominale, Distension abdominale, Constipation, Dyspepsie, Reflux gastro-oesophagien		
Affections hépatobiliaires		Fonction hépatique anormale		Insuffisance hépatique aiguë ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, Prurit		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Contractures musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires	Nycturie, Pollakiurie, Polyurie			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, Soif	Asthénie		
Investigations		Alanine aminotransférase augmentée, Aspartate aminotransférase augmentée, Poids diminué	Bilirubine augmentée	

* rapportés pendant la surveillance post-commercialisation du tolvaptan approuvé dans d'autres indications.

¹ observée pendant la surveillance post-commercialisation du tolvaptan dans l'indication PKRAD. Une transplantation hépatique a été nécessaire.

Description des effets indésirables particuliers

Pour limiter le risque d'atteinte hépatique significative ou irréversible, un dosage sanguin des transaminases hépatiques est requis avant l'initiation du traitement par Jinarc, puis mensuellement pendant 18 mois et tous les 3 mois par la suite (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à la perte d'eau. Il est donc essentiel que les patients aient accès à l'eau et puissent boire en quantités suffisantes. Le bilan volémique des patients prenant du tolvaptan doit être surveillé pour prévenir toute déshydratation (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses orales uniques allant jusqu'à 480 mg (4 fois la dose quotidienne maximale recommandée) et des doses répétées allant jusqu'à 300 mg une fois par jour pendant 5 jours ont été bien tolérées dans les études menées chez des volontaires sains. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas d'intoxication au tolvaptan. On peut s'attendre à ce que les signes et symptômes d'un surdosage aigu soient ceux d'un effet pharmacologique excessif : augmentation de la natrémie, polyurie, soif et déshydratation/hypovolémie.

Il n'a pas été observé de mortalité chez le rat et le chien après l'administration de doses orales uniques de 2 000 mg/kg (dose maximale possible). Une dose orale unique de 2 000 mg/kg a été mortelle chez la souris. Les symptômes de toxicité chez la souris incluaient une diminution de l'activité locomotrice, une démarche titubante, des tremblements et une hypothermie.

En cas de suspicion d'un surdosage de tolvaptan, une évaluation des signes vitaux, un ionogramme, un ECG et un bilan liquidien sont recommandés. Un apport en eau et/ou en électrolytes approprié pour compenser les pertes doit être poursuivi jusqu'à diminution de l'aquarèse. La dialyse peut s'avérer inefficace pour éliminer tolvaptan en raison de sa forte affinité pour les protéines plasmatiques humaines (> 98 %).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : diurétiques, antagonistes de la vasopressine, code ATC : C03XA01

Mécanisme d'action

Le tolvaptan est un antagoniste de la vasopressine bloquant spécifiquement la liaison de l'arginine vasopressine (AVP) aux récepteurs V2 des parties distales du néphron. L'affinité du tolvaptan pour le récepteur V2 humain est 1,8 fois supérieure à celle de l'AVP endogène.

Effets pharmacodynamiques

Les effets pharmacodynamiques du tolvaptan ont été établis chez des volontaires sains et chez des patients atteints de PKRAD présentant une MRC de stade 1 à 4. Les effets sur la clairance de l'eau libre et le volume urinaire sont démontrés pour tous les stades de MRC. Des effets plus faibles sont observés aux stades plus avancés, ce qui concorde avec la diminution du nombre de néphrons pleinement fonctionnels. Des réductions de courte durée du volume rénal total moyen ont également été observées après 3 semaines de traitement pour tous les stades de MRC ; elles allaient de -4,6 % pour la MRC de stade 1 à -1,9 % pour la MRC de stade 4.

Efficacité et sécurité cliniques

Le programme clinique de développement des comprimés de tolvaptan pour le traitement de la PKRAD repose principalement sur une étude pivot de phase III, internationale, randomisée, contrôlée *versus* placebo dans laquelle la sécurité et l'efficacité à long terme des schémas posologiques à doses fractionnées orales de tolvaptan (oscillant entre 60 mg/jour et 120 mg/jour) étaient comparées à un placebo chez 1 445 patients adultes atteints de PKRAD. Au total, 14 études cliniques portant sur le tolvaptan ont été menées dans le monde pour étayer l'indication de PKRAD, dont 8 études aux États-Unis, 1 aux Pays-Bas, 3 au Japon, 1 en Corée ainsi que l'étude pivot internationale de phase III.

L'étude pivot de phase III (TEMPO 3:4, 156-04-251) a inclus des patients provenant de 129 centres d'Amérique, du Japon, d'Europe et d'autres pays. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité à long terme du tolvaptan dans la PKRAD sur le taux de variation (%) du volume rénal total (VRT) chez les patients du groupe tolvaptan *versus* celui des patients du groupe placebo. Dans cette étude, un total de 1 445 patients adultes (âgés de 18 à 50 ans) atteints de PKRAD débutante avec des signes de progression rapide (répondant aux critères modifiés de Ravine, volume rénal total [VRT] $\geq$ 750 mL, clairance estimée de la créatinine $\geq$ 60 mL/min) ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir du tolvaptan ou un placebo. Les patients étaient traités pendant une durée maximale de trois ans.

Les groupes tolvaptan (n = 961) et placebo (n = 484) étaient similaires en termes de sexe et l'âge moyen était de 39 ans. Les critères d'inclusion permettaient de sélectionner les patients qui, à l'inclusion, présentaient des signes de maladie débutante en progression. À l'inclusion, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) moyen des patients était de 82 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI), 79 % présentaient une hypertension et le VRT moyen était de 1 692 mL (972 mL/m après ajustement en fonction de la taille). Environ 35 % des patients présentaient une maladie rénale chronique (MRC) de stade 1, 48 % une MRC de stade 2 et 17 % une MRC de stade 3 (DFGe_{CKD-EPI}). Bien que ces critères aient été utiles pour inclure dans l'étude des patients dont la maladie progressait rapidement, les analyses en sous-groupes basées sur les critères de stratification (âge, VRT, DFG, albuminurie, hypertension) indiquaient que la présence de tels facteurs de risques à un jeune âge est plus prédictive de la progression rapide de la maladie.

Les résultats du critère principal d'évaluation, c'est-à-dire le taux de variation du VRT chez les patients randomisés pour recevoir du tolvaptan (normalisé sous forme de pourcentage) par rapport au taux de variation chez les patients du groupe placebo, étaient statistiquement très significatifs. Le taux d'augmentation du VRT sur 3 ans était significativement plus faible chez les patients traités par tolvaptan que chez ceux recevant un placebo : 2,80 % par an contre 5,51 % par an, respectivement (rapport des moyennes géométriques 0,974 ; IC à 95 % 0,969 à 0,980 ; p < 0,0001).

Les critères secondaires d'évaluation prédéfinis ont été analysés de façon séquentielle. Le principal critère d'évaluation secondaire composite (progression de la PKRAD) était le délai de survenue de plusieurs événements de progression clinique :

- 1) dégradation de la fonction rénale (définie comme une réduction persistante [reproduite sur au moins deux semaines] de 25 % de la réciproque du taux de créatinine sérique pendant le traitement [entre la fin de la titration et la dernière visite réalisée au cours du traitement])
- 2) douleur rénale cliniquement significative (définie comme nécessitant un arrêt de travail, des antalgiques de dernier recours, des narcotiques et anti-nociceptifs, des interventions radiologiques ou chirurgicales)
- 3) aggravation d'une hypertension
- 4) aggravation d'une albuminurie.

Le taux relatif d'événements liés à la PKRAD a diminué de 13,5 % chez les patients traités par tolvaptan (risque relatif : 0,87 ; IC à 95 % : 0,78 à 0,97 ; p = 0,0095).

Le résultat du principal critère d'évaluation secondaire composite est essentiellement attribué à des effets sur la dégradation de la fonction rénale et sur la douleur rénale cliniquement significative. Les événements liés à la fonction rénale étaient inférieurs de 61,4 % avec tolvaptan comparé au placebo (risque relatif : 0,39 ; IC à 95 % : 0,26 à 0,57 ; p < 0,0001), tandis que les événements liés à une douleur rénale étaient inférieurs de 35,8 % chez les patients traités par tolvaptan (risque relatif : 0,64 ;

IC à 95 % : 0,47 à 0,89 ; $p = 0,007$). En revanche, il n'a pas été observé d'effet du tolvaptan sur la progression de l'hypertension ou de l'albuminurie.

871 sujets ayant terminé TEMPO 3:4 ont été inclus dans l'étude d'extension en ouvert TEMPO 4:4 qui s'est déroulée dans 106 centres et 13 pays. Cette étude a évalué les effets du tolvaptan sur la sécurité, le VRT et le DFGe en comparant des sujets ayant reçu le traitement actif pendant 5 ans (sujets traités précocement) et des sujets sous placebo pendant 3 ans, puis sous traitement actif pendant 2 ans (sujets traités tardivement).

Le critère primaire d'évaluation relatif au VRT n'a pas montré, à 5 ans, de différence statistiquement significative ($p = 0,3580$) au seuil prédéterminé de significativité statistique entre les 2 groupes (-1,7 %) : sujets traités précocement et sujets traités tardivement. Les pentes de croissance du VRT des deux groupes ont été ralenties, par rapport au placebo durant les 3 premières années, suggérant que les sujets traités précocement par le tolvaptan comme les sujets traités tardivement en ont bénéficié de la même manière.

Un critère d'évaluation secondaire testant la persistance des effets positifs sur la fonction rénale a montré que la conservation de l'effet bénéfique sur le DFGe observée à l'issue de l'étude pivot TEMPO 3:4 (3,01 à 3,34 mL/min/1,73 m² aux visites de suivi 1 et 2) pouvait être préservée durant le traitement en ouvert. Cette différence a été maintenue dans l'analyse MMRM pré-spécifiée (3,15 mL/min/1,73 m², IC à 95 % : 1,462 à 4,836, $p = 0,0003$) et dans des analyses de sensibilité avec les projections des valeurs de DFGe à l'inclusion (2,64 mL/min/1,73 m², IC à 95 % : 0,672 à 4,603, $p = 0,0086$). Ces données suggèrent que Jinarc peut ralentir la vitesse du déclin de la fonction rénale et que ces bénéfices persistent pendant toute la durée du traitement.

À ce jour, il n'existe pas de données disponibles indiquant si le traitement au long cours par Jinarc continue à ralentir le déclin de la fonction rénale et a un impact sur l'évolution clinique de la PKRAD, notamment en retardant l'apparition d'une insuffisance rénale terminale. Le génotypage a été réalisé chez la majorité des patients entrant dans l'étude d'extension en ouvert (TEMPO 4:4) pour les gènes PKD1 et PKD2 mais les résultats ne sont pas encore connus.

Après deux années supplémentaires de traitement par tolvaptan, soit un total de 5 ans sous traitement au tolvaptan, aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

L'essai 156-13-210, multicentrique, international, en double aveugle, de phase 3, à retrait randomisé et contrôlé contre placebo, a comparé l'efficacité et la sécurité du tolvaptan (45 à 120 mg/jour) par rapport à un placebo chez des patients en mesure de tolérer le tolvaptan pendant une période de titration et de pré-inclusion de cinq semaines sous tolvaptan. L'étude a utilisé un schéma de retrait randomisé pour enrichir l'étude en patients tolérant le tolvaptan pendant une période de pré-randomisation en simple aveugle de 5 semaines, consistant en une période de titration de 2 semaines et une période de pré-inclusion de 3 semaines. Le schéma a été utilisé pour minimiser l'impact des arrêts précoces et des données manquantes sur les critères d'évaluation de l'étude.

Au total, 1 370 patients (âgés de 18 à 65 ans) atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) ayant un DFG compris entre 25 et 65 mL/min/1,73 m² si âgés de moins de 56 ans, ou un DFG entre 25 et 44 mL/min/1,73 m², plus une diminution du DFGe > 2,0 mL/min/1,73 m²/an si âgés de 56 à 65 ans, ont été randomisés pour le tolvaptan ($n = 683$) ou le placebo ($n = 687$) et traités pendant une période de 12 mois.

Pour les sujets randomisés, le débit moyen de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était au départ de 41 mL/min/1,73 m² (formule IRC-épidémiologie) et le VRT historique, disponible chez 318 sujets (23 %), de 2 026 mL en moyenne. Environ 5 %, 75 % et 20 % avaient un DFGe de 60 mL/min/1,73 m² ou plus (IRC stade 2), ou moins de 60 et plus de 30 mL/min/1,73 m² (IRC stade 3) ou moins de 30 mais supérieur à 15 mL/min/1,73 m² (IRC stade 4), respectivement. L'IRC stade 3 peut être ultérieurement subdivisée en stade 3a, 30 % (DFGe 45 mL/min/1,73 m² à moins de 60 mL/min/1,73 m²) et stade 3b, 45 % (DFGe entre 30 et 45 mL/min/1,73 m²).

Le critère d'évaluation primaire de l'essai était la variation du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) entre les valeurs avant traitement (à l'inclusion) et l'évaluation post-traitement. Chez les patients traités par tolvaptan, la réduction du DFGe était significativement inférieure à celle des patients ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$). La différence de traitement de la variation du DFGe observé dans cette étude est de 1,27 mL/min/1,73 m², ce qui représente une réduction de 35 % de la moyenne des moindres carrés du changement de DFGe de -2,34 mL/min/1,73 m² dans le groupe tolvaptan comparativement à -3,61 mL/min/1,73 m² dans le groupe placebo, observé sur un an. Le principal critère d'évaluation secondaire était une comparaison de l'efficacité du traitement par tolvaptan *versus* placebo concernant la réduction du déclin de la pente du DFGe sur l'année, telle que définie par tous les points de mesure dans l'essai. Ces données ont également montré un bénéfice significatif du tolvaptan par rapport au placebo ($p < 0,0001$).

L'analyse en sous-groupes des critères d'évaluation primaire et secondaire, en fonction du stade de MRC, a mis en évidence que chez les sujets aux stades 2, 3a, 3b et 4 à l'inclusion, les effets du traitement par rapport au placebo étaient similaires et homogènes.

Une analyse de sous-groupe pré-spécifiés a suggéré que le tolvaptan avait moins d'effet chez les patients âgés de plus de 55 ans, un petit sous-groupe avec un taux de déclin du DFGe notablement plus lent.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec tolvaptan dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la polykystose rénale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, tolvaptan est rapidement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures environ. La biodisponibilité absolue du tolvaptan est d'environ 56 %. L'administration concomitante de tolvaptan et d'un repas riche en graisses a augmenté jusqu'à 2 fois les concentrations maximales de tolvaptan mais n'a pas eu d'effet sur l'ASC. Bien que la pertinence clinique de cette observation ne soit pas connue, il est recommandé de prendre la dose du matin à jeun, afin de minimiser le risque inutile d'augmentation de l'exposition maximale (voir rubrique 4.2).

Distribution

Après l'administration de doses orales uniques ≥ 300 mg, les concentrations plasmatiques maximales forment un plateau, probablement en raison d'une saturation de l'absorption. Tolvaptan se lie de façon réversible (98 %) aux protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le tolvaptan est fortement métabolisé dans le foie, presque exclusivement par le CYP3A. Le tolvaptan est un substrat faible du CYP3A4 et ne semble pas avoir d'activité inhibitrice. Des études *in vitro* ont montré que le tolvaptan n'inhibe pas le CYP3A. Quatorze métabolites ont été identifiés dans le plasma, les urines et les selles ; tous, sauf un, étaient également métabolisés par le CYP3A. Seul le métabolite acide oxobutyrique représente plus de 10 % de la radioactivité plasmatique totale ; tous les autres métabolites sont présents à des concentrations inférieures au tolvaptan. Les métabolites du tolvaptan ne contribuent peu ou pas à son effet pharmacologique ; tous montrent une activité antagoniste nulle ou faible sur les récepteurs V2 humains par rapport au tolvaptan. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 8 heures et les concentrations de tolvaptan à l'état d'équilibre sont obtenues après la première dose.

Élimination

Moins de 1 % de la substance active intacte est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Des études effectuées avec du tolvaptan radiomarqué ont montré que 40 % de la radioactivité était retrouvée dans les urines et 59 % dans les selles, où le tolvaptan inchangé représentait 32 % de la radioactivité. Le tolvaptan sous forme libre est peu présent dans le plasma (3 %).

Linéarité

Après administration de doses orales uniques, les valeurs de C_{max} montrent des augmentations moins que doses-proportionnelles à des doses comprises entre 30 et 240 mg, avant d'atteindre un plateau à des doses comprises entre 240 et 480 mg ; l'ASC augmente de façon linéaire.

Après administration de doses répétées de 300 mg une fois par jour, l'exposition au tolvaptan n'a été augmentée que de 6,4 fois par rapport à une dose de 30 mg. L'exposition au tolvaptan (ASC) augmente de façon linéaire chez les patients souffrant de PKRAD recevant des schémas posologiques à dose fractionnée de 30, 60 et 120 mg/j.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Age

L'âge n'a pas d'influence significative sur la clairance du tolvaptan.

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du tolvaptan a été évalué chez 87 patients présentant des hépatopathies d'étiologies diverses. Aucune modification cliniquement significative de la clairance n'a été observée pour les doses comprises entre 5 et 60 mg. Les informations disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont très limitées.

Une analyse pharmacocinétique de population chez les patients présentant un œdème hépatique a montré que l'ASC du tolvaptan chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) était respectivement 3,1 et 2,3 fois plus élevée que chez les volontaires sains.

Insuffisance rénale

Dans une analyse pharmacocinétique de population portant sur des sujets atteints de PKRAD, les concentrations de tolvaptan étaient plus élevées que chez les volontaires sains lorsque le DFG_e (un paramètre reflétant la fonction rénale) descendait en dessous de 60 mL/min/1,73 m². Une diminution du DFG_e_{CKD-EPI} de 72,2 à 9,79 (mL/min/1,73 m²) était associée à une réduction de 32 % de la clairance corporelle totale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Une tératogénicité a été observée chez des lapins recevant 1 000 mg/kg/j (7,5 fois l'exposition associée à une dose de 120 mg/j chez l'homme, sur la base de l'ASC). Aucun effet tératogène n'a été observé chez le lapin à une dose de 300 mg/kg/j (environ 1,25 à 2,65 fois l'exposition associée à une dose de 120 mg/j chez l'homme, sur la base de l'ASC). Dans une étude péri- et post-natale chez le rat, un retard dans l'ossification et une diminution du poids corporel chez les jeunes rats ont été observés à la dose la plus élevée de 1 000 mg/kg/j.

Deux études de fertilité chez le rat ont mis en évidence des effets chez les parents (diminution de la consommation alimentaire et de la prise de poids corporel, salivation), mais le tolvaptan n'a pas affecté les capacités de reproduction des mâles et aucun effet sur les fœtus n'a été observé. Chez les femelles, des cycles œstraux anormaux ont été constatés au cours des deux études.

La dose sans effet néfaste observable (DSENO ou NOAEL) concernant les effets sur la reproduction chez les femelles (100 mg/kg/j) était environ 8 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme de 120 mg/jour sur une base en mg/m².

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Laque aluminique d'indigotine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Jinarc 15 mg, comprimés

7 ou 28 comprimés dans une plaquette en PVC/aluminium

Jinarc 30 mg, comprimés

7 ou 28 comprimés dans une plaquette en PVC/aluminium

Jinarc 15 mg, comprimés + Jinarc 45 mg, comprimés

14 comprimés dans une plaquette en PVC/aluminium contenant 7 comprimés de 15 mg et 7 comprimés de 45 mg
28 comprimés dans deux plaquettes en PVC/aluminium contenant 7 comprimés de 15 mg et 7 comprimés de 45 mg
56 comprimés dans quatre plaquettes en PVC/aluminium contenant 7 comprimés de 15 mg et 7 comprimés de 45 mg

Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 60 mg, comprimés

14 comprimés dans une plaquette en PVC/aluminium contenant 7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 60 mg
28 comprimés dans deux plaquettes en PVC/aluminium contenant 7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 60 mg
56 comprimés dans quatre plaquettes en PVC/aluminium contenant 7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 60 mg

Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 90 mg, comprimés

14 comprimés dans une plaquette en PVC/aluminium contenant 7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 90 mg
28 comprimés dans deux plaquettes en PVC/aluminium contenant 7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 90 mg
56 comprimés dans quatre plaquettes en PVC/aluminium contenant 7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 90 mg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Jinarc 15 mg, comprimés
EU/1/15/1000/001-002

Jinarc 30 mg, comprimés
EU/1/15/1000/003-004

Jinarc 15 mg, comprimés + Jinarc 45 mg, comprimés
EU/1/15/1000/005-007

Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 60 mg, comprimés
EU/1/15/1000/008-010

Jinarc 30 mg, comprimés + Jinarc 90 mg, comprimés
EU/1/15/1000/011-013

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 mai 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AndersonBrecon (UK) Limited
Units 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - HR3 5PG
Royaume-Uni

Almac Pharma Services Ltd.
Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon - BT63 5QD
Royaume-Uni

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format d'un programme de formation, y compris les moyens de communication et les modalités de distribution, avec l'autorité nationale compétente dans chacun des États membres avant la distribution de Jinarc sur leur territoire. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que tous les professionnels de la santé et les patients/soignants susceptibles de prescrire et/ou d'utiliser JINARC aient accès à/aient reçu le kit de formation suivant :

- le matériel éducatif pour le médecin
- le kit d'information destiné au patient

Le programme de formation vise à informer sur le risque potentiel d'hépatotoxicité et à apporter des recommandations sur la prise en charge de ce risque et l'importance de la prévention des grossesses avant l'instauration du traitement et pendant le traitement par Jinarc.

Le matériel éducatif pour le médecin doit contenir :

- le résumé des caractéristiques du produit
- le matériel de formation pour les professionnels de la santé

Le matériel de formation pour les professionnels de la santé doit contenir les éléments clés suivants :

- le risque d'hépatotoxicité lié à l'utilisation de Jinarc
- l'importance de la prévention des grossesses, avant et pendant le traitement par Jinarc

Le kit d'information destiné au patient doit contenir :

- la notice d'information destinée au patient
- le matériel éducatif pour le patient/soignant
- une carte d'alerte du patient

Le matériel éducatif pour le patient/soignant doit contenir les messages clés suivants :

- le risque d'hépatotoxicité lié à l'utilisation de Jinarc
- l'importance de la prévention des grossesses, avant et pendant le traitement par Jinarc

La carte d'alerte du patient doit contenir les messages clés suivants :

- les signes ou les symptômes de toxicité hépatique et de déshydratation sévère
- des conseils en cas de survenue de ces symptômes

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) pour étudier les risques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'hépatotoxicité • de carcinome basocellulaire • de glaucome <p>liés à l'utilisation de Jinarc.</p> <p>En outre, l'étude doit également apporter des informations sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'issue des grossesses chez les patientes traitées par Jinarc • les profils d'utilisation du médicament, en particulier en ce qui concerne l'utilisation hors AMM et l'utilisation chez les patients de plus de 50 ans • les effets indésirables liés à l'utilisation à long terme de Jinarc <p>Le rapport final d'étude doit être soumis avant :</p>	<p>4^e trimestre 2022</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 15 mg, comprimés

tolvaptan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg de tolvaptan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés

28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1000/001 7 comprimés
EU/1/15/1000/002 28 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jinarc 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 15 mg, comprimés

tolvaptan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 30 mg, comprimés

tolvaptan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 30 mg de tolvaptan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés

28 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1000/003 7 comprimés
EU/1/15/1000/004 28 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jinarc 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 30 mg, comprimés

tolvaptan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 15 mg, comprimés

Jinarc 45 mg, comprimés

tolvaptan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 15 mg contient 15 mg de tolvaptan. Chaque comprimé de 45 mg contient 45 mg de tolvaptan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés de 15 mg et 7 comprimés de 45 mg

14 comprimés de 15 mg et 14 comprimés de 45 mg

28 comprimés de 15 mg et 28 comprimés de 45 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jinarc 15 mg
Jinarc 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 15 mg, comprimés

Jinarc 45 mg, comprimés

tolvaptan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

*
C

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

Informations en braille :

Jinarc 15 mg

Jinarc 45 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 30 mg, comprimés

Jinarc 60 mg, comprimés

tolvaptan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 30 mg contient 30 mg de tolvaptan. Chaque comprimé de 60 mg contient 60 mg de tolvaptan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 60 mg

14 comprimés de 30 mg et 14 comprimés de 60 mg

28 comprimés de 30 mg et 28 comprimés de 60 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jinarc 30 mg
Jinarc 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 30 mg, comprimés

Jinarc 60 mg, comprimés

tolvaptan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

*
C

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

Informations en braille :

Jinarc 30 mg

Jinarc 60 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Jinarc 30 mg, comprimés

Jinarc 90 mg, comprimés

tolvaptan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé de 30 mg contient 30 mg de tolvaptan. Chaque comprimé de 90 mg contient 90 mg de tolvaptan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés de 30 mg et 7 comprimés de 90 mg

14 comprimés de 30 mg et 14 comprimés de 90 mg

28 comprimés de 30 mg et 28 comprimés de 90 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jinarc 30 mg
Jinarc 90 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jinarc 30 mg, comprimés

Jinarc 90 mg, comprimés

tolvaptan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

*
C

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

Informations en braille :

Jinarc 30 mg

Jinarc 90 mg

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Jinarc 15 mg, comprimés
Jinarc 30 mg, comprimés
Jinarc 45 mg, comprimés
Jinarc 60 mg, comprimés
Jinarc 90 mg, comprimés
tolvaptan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Jinarc et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jinarc
3. Comment prendre Jinarc
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Jinarc
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Jinarc et dans quels cas est-il utilisé

Jinarc est un médicament utilisé pour traiter une maladie appelée « polykystose rénale autosomique dominante » (PKRAD). Cette maladie provoque le développement de kystes remplis de liquide dans les reins qui exercent une pression sur les tissus environnants et entraînent une diminution de la fonction rénale, ce qui peut conduire à une insuffisance rénale. Jinarc est utilisé pour traiter la PKRAD chez l'adulte atteint de maladie rénale chronique (MRC) de stade 1 à 4 avec des signes d'évolution rapide.

La substance active de Jinarc est le tolvaptan, qui inhibe l'effet de la vasopressine, une hormone impliquée dans la formation de kystes dans les reins des patients atteints de PKRAD. En inhibant l'effet de la vasopressine, Jinarc ralentit le développement des kystes dans les reins chez les patients atteints de PKRAD, réduit les symptômes de la maladie et augmente la production d'urine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Jinarc

Ne prenez jamais Jinarc :

- si vous êtes allergique au tolvaptan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6 ou si vous êtes allergique à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (par exemple le bénazépril, le conivaptan, le mésylate de fenoldopam ou la mirtazapine)
- si votre médecin vous a informé que vous avez des taux élevés d'enzymes hépatiques dans votre sang, qui ne permettent pas le traitement par le tolvaptan
- si vos reins ne fonctionnent pas (pas de production d'urine)

- si vous êtes dans une situation associée à un volume de sang très faible (par exemple, déshydratation sévère ou saignements abondants)
- si vous présentez une affection augmentant la quantité de sodium dans votre sang
- si vous ne ressentez pas la soif
- si vous êtes enceinte (voir « Grossesse et allaitement »)
- si vous allaitez (voir « Grossesse et allaitement »).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Jinarc :

- si vous avez une maladie du foie (hépatique)
- si vous ne pouvez pas boire assez d'eau (voir « Boire suffisamment d'eau » ci-dessous) ou si vous devez limiter vos apports en liquides
- si vous avez du mal à uriner ou si le volume de votre prostate a augmenté
- si la quantité de sodium dans votre sang est trop élevée ou trop basse
- si vous avez présenté par le passé une réaction allergique à la benzazépine ou aux dérivés de la benzazépine (par exemple le bénazépril, le conivaptan, le mésylate de fenoldopam ou la mirtazapine), au tolvaptan ou à l'un des autres composants de ce médicament (énoncés en rubrique 6)
- si vous êtes diabétique
- si votre médecin vous a informé que vous avez une quantité trop élevée d'une substance chimique appelée « acide urique » dans votre sang (pouvant avoir causé des crises de goutte).

Jinarc peut perturber le fonctionnement de votre foie. Par conséquent, prévenez immédiatement votre médecin si vous observez des signes pouvant indiquer des problèmes de foie éventuels, tels que :

- nausées
- vomissements
- fièvre
- fatigue
- perte d'appétit
- douleurs abdominales
- urines foncées
- ictère (jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil)
- démangeaisons de la peau
- syndrome pseudo-grippal (douleurs articulaires et musculaires accompagnées de fièvre).

Pendant le traitement par Jinarc, votre médecin vous demandera d'effectuer des analyses de sang mensuelles pour suivre l'évolution de votre fonction hépatique.

Boire suffisamment d'eau

Jinarc entraîne une perte d'eau parce qu'il augmente la production d'urine. Cette perte d'eau peut entraîner des effets indésirables tels que bouche sèche et soif, voire des effets indésirables plus sévères, tels que des problèmes rénaux (voir rubrique 4). Il est donc important que vous ayez accès à de l'eau et que vous soyez capable d'en boire des quantités suffisantes lorsque vous avez soif. Avant de vous coucher, vous devez boire 1 ou 2 verres d'eau même si vous n'avez pas soif et vous devez également boire de l'eau après avoir uriné pendant la nuit. Des précautions particulières doivent être prises si vous avez une maladie qui entraîne une diminution de l'apport en liquides ou si vous avez un risque accru de perte de liquides, par exemple en cas de vomissements ou de diarrhée. Votre production d'urine étant augmentée, il est important que vous ayez toujours accès à des toilettes.

Enfants et adolescents

Jinarc n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents (âge inférieur à 18 ans) et son utilisation est par conséquent déconseillée dans ces groupes d'âge.

Autres médicaments et Jinarc

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout

autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez :

- des médicaments contenant du kétoconazole pour les infections dues à un champignon, des antibiotiques macrolides comme la clarithromycine, ou du diltiazem pour traiter une pression artérielle trop élevée (hypertension) et des douleurs thoraciques. Ces médicaments peuvent augmenter les effets de Jinarc.
- des médicaments augmentant la quantité de sodium dans le sang ou contenant des quantités importantes de sel, par exemple les comprimés effervescents et les médicaments utilisés pour traiter l'indigestion. Ces médicaments peuvent augmenter les effets de Jinarc.
- de la digoxine (un médicament utilisé dans le traitement des troubles du rythme cardiaque et de l'insuffisance cardiaque), du dabigatran (utilisé pour fluidifier le sang), de la rosuvastatine ou de la pitavastatine (utilisées pour faire baisser le taux de cholestérol dans le sang), de la méthotrexate (utilisée pour traiter le cancer, l'arthrite), de la ciprofloxacine (un antibiotique), de la sulfasalazine (pour le traitement de la maladie inflammatoire de l'intestin ou de la polyarthrite rhumatoïde) ou de la metformine (pour le traitement du diabète). Jinarc peut augmenter les effets de ces médicaments.
- de la phénytoïne ou de la carbamazépine (médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie), de la rifampicine (médicament utilisé dans le traitement de la tuberculose) ou du millepertuis (médicament traditionnel à base de plantes pour soulager les baisses d'humeur et l'anxiété légères). L'utilisation de l'un de ces médicaments avec Jinarc doit être évitée, car cela peut diminuer les effets de Jinarc.
- des diurétiques (utilisés pour augmenter la production d'urine). S'ils sont pris avec Jinarc, ils peuvent augmenter le risque d'effets indésirables dus à la perte de liquide.
- des diurétiques ou d'autres médicaments utilisés pour traiter une pression artérielle trop élevée (hypertension). S'ils sont pris avec Jinarc, ils peuvent augmenter le risque de baisse de tension lorsque vous passez de la position assise ou allongée à la position debout (hypotension orthostatique).
- de la desmopressine (utilisée pour augmenter la quantité de facteurs de coagulation dans le sang ou pour contrôler la production d'urine ou l'incontinence urinaire nocturne). Jinarc peut diminuer l'effet de la desmopressine.

Il est toutefois possible que vous puissiez prendre ces médicaments et Jinarc en même temps. Votre médecin prendra la décision la plus adaptée à votre cas.

Jinarc avec des aliments et boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse lorsque vous prenez Jinarc.

Grossesse et allaitement

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception fiables pendant le traitement par Jinarc.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines personnes peuvent ressentir des étourdissements (sensations vertigineuses ou vertiges), une faiblesse ou une fatigue après avoir pris Jinarc. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des outils ou des machines.

Jinarc contient du lactose

Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Jinarc

Jinarc ne peut être prescrit que par des médecins spécialisés dans le traitement de la PKRAD. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

La posologie quotidienne de Jinarc est fractionnée en 2 doses, l'une étant plus élevée que l'autre. La dose la plus élevée doit être prise le matin au réveil, au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. La dose la plus faible est prise 8 heures plus tard.

Les combinaisons de doses sont :

45 mg + 15 mg

60 mg + 30 mg

90 mg + 30 mg

Votre traitement débutera habituellement par une dose de 45 mg le matin suivie d'une dose de 15 mg prise 8 heures plus tard. Votre médecin pourra augmenter progressivement votre dose jusqu'à la combinaison maximale de 90 mg au réveil et de 30 mg 8 heures plus tard. Pour déterminer la dose qui vous convient le mieux, votre médecin contrôlera régulièrement si vous tolérez bien la dose prescrite. Vous devez toujours prendre la combinaison de doses tolérable la plus élevée prescrite par votre médecin.

Si vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les effets de Jinarc, vous recevrez peut-être des doses plus faibles. Dans ce cas, votre médecin pourra vous prescrire des comprimés de Jinarc contenant 30 mg ou 15 mg de tolvaptan à prendre une fois par jour, le matin.

Mode d'administration

Avalez les comprimés sans les croquer, avec un verre d'eau.

La dose du matin doit être prise au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. La deuxième dose quotidienne peut être prise avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus de Jinarc que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose prescrite, **buvez beaucoup d'eau et contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche**. N'oubliez pas d'emporter la boîte de votre médicament pour permettre aux médecins de savoir exactement ce que vous avez pris. Si vous prenez la dose la plus élevée très tard dans la journée, il est possible que vous deviez aller aux toilettes plus souvent pendant la nuit.

Si vous oubliez de prendre Jinarc

Si vous oubliez de prendre votre médicament, vous devez prendre la dose oubliée le jour même, dès que vous vous en rendez compte. Si vous n'avez pas pris vos comprimés pendant une journée, prenez votre dose habituelle le lendemain. **NE PRENEZ PAS** de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Jinarc

Si vous arrêtez de prendre Jinarc, vos kystes rénaux peuvent recommencer à se développer aussi rapidement qu'avant le traitement par Jinarc. Par conséquent, vous ne devez arrêter de prendre Jinarc que si vous ressentez des effets indésirables nécessitant des soins médicaux urgents (voir rubrique 4) ou si votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves :

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, vous avez peut-être besoin de soins médicaux urgents. Arrêtez de prendre Jinarc et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche si :

- vous avez du mal à uriner.
- vous présentez un gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, des démangeaisons, une éruption cutanée généralisée ou un sifflement respiratoire ou un essoufflement important (symptômes de réaction allergique).

Jinarc peut perturber le fonctionnement de votre foie.

Consultez votre médecin en cas de survenue de symptômes tels que nausées, vomissements, fièvre, fatigue, perte d'appétit, douleurs abdominales, urines foncées, ictère (jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil), démangeaisons de la peau ou douleurs articulaires ou musculaires accompagnées de fièvre.

Autres effets indésirables :

Très fréquents : peuvent toucher plus d'une personne sur 10

- soif (nécessitant de boire des quantités d'eau excessives)
- maux de tête
- vertiges
- diarrhée
- bouche sèche
- augmentation du besoin d'uriner, besoin d'uriner la nuit ou besoin d'uriner plus souvent
- fatigue.

Fréquents : peuvent toucher de 1 à 10 personnes sur 100

- déshydratation
- quantités élevées de sodium, d'acide urique et de sucre dans le sang
- goutte
- appétit diminué
- difficultés pour dormir (insomnies)
- augmentation du rythme cardiaque (palpitations)
- essoufflement
- maux de ventre
- ballonnements ou sensation d'estomac plein ou de gêne dans l'estomac
- constipation
- brûlures d'estomac
- fonction hépatique anormale
- éruption cutanée
- démangeaisons
- spasmes musculaires
- faiblesse généralisée
- augmentation des taux des enzymes du foie dans le sang
- perte de poids.

Peu fréquents : peuvent toucher de 1 à 10 personnes sur 1 000

- augmentation de la bilirubine dans le sang (une substance pouvant causer un jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil).

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- réactions allergiques (voir plus haut)
- insuffisance hépatique aiguë (IHA).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Jinarc

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Jinarc

La substance active est tolvaptan.

Chaque comprimé de Jinarc de 15 mg contient 15 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé de Jinarc de 30 mg contient 30 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé de Jinarc de 45 mg contient 45 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé de Jinarc de 60 mg contient 60 mg de tolvaptan.

Chaque comprimé de Jinarc de 90 mg contient 90 mg de tolvaptan.

Les autres composants sont le lactose monohydraté (voir rubrique 2), l'amidon de maïs, la cellulose microcristalline, l'hydroxypropylcellulose, le stéarate magnésium et la laque aluminique d'indigotine.

Comment se présente Jinarc et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés des différents dosages de Jinarc se différencient par leur forme et la mention qui y est gravée :

Comprimé de 15 mg : comprimé bleu, triangulaire portant les mentions « OTSUKA » et « 15 » gravées sur une face.

Comprimé de 30 mg : comprimé bleu, rond portant les mentions « OTSUKA » et « 30 » gravées sur une face.

Comprimé de 45 mg : comprimé bleu, carré portant les mentions « OTSUKA » et « 45 » gravées sur une face.

Comprimé de 60 mg : comprimé bleu, rectangulaire portant les mentions « OTSUKA » et « 60 » gravées sur une face.

Comprimé de 90 mg : comprimé bleu, pentagonal portant les mentions « OTSUKA » et « 90 » gravées sur une face.

Les présentations suivantes sont disponibles pour ce médicament :

Jinarc 15 mg, comprimés : plaquettes de 7 ou 28 comprimés

Jinarc 30 mg, comprimés : plaquettes de 7 ou 28 comprimés

Jinarc 45 mg, comprimés + Jinarc 15 mg, comprimés : plaquettes contenant
14 comprimés (7 comprimés du dosage le plus élevé + 7 comprimés au dosage le plus faible),
28 comprimés (14 comprimés du dosage le plus élevé + 14 comprimés du dosage le plus faible) ou
56 comprimés (28 comprimés du dosage le plus élevé + 28 comprimés du dosage le plus faible).

Jinarc 60 mg, comprimés + Jinarc 30 mg, comprimés : plaquettes contenant
14 comprimés (7 comprimés au dosage le plus élevé + 7 comprimés au dosage le plus faible),
28 comprimés (14 comprimés du dosage le plus élevé + 14 comprimés du dosage le plus faible) ou
56 comprimés (28 comprimés du dosage le plus élevé + 28 comprimés du dosage le plus faible).

Jinarc 90 mg, comprimés + Jinarc 30 mg, comprimés : plaquettes contenant
14 comprimés (7 comprimés du dosage le plus élevé + 7 comprimés du dosage le plus faible),
28 comprimés (14 comprimés du dosage le plus élevé + 14 comprimés du dosage le plus faible) ou
56 comprimés (28 comprimés du dosage le plus élevé + 28 comprimés du dosage le plus faible).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

AndersonBrecon (UK) Limited
Units 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - HR3 5PG
Royaume-Uni

Almac Pharma Services Ltd.
Almac House, 20 Seagoe Industrial Estate
Craigavon - BT63 5QD
Royaume-Uni

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

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

Irlande

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

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

Malte

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

Nederland

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

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

Royaume-Uni

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le tolvaptan (indiqué pour le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte), les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de mettre à jour les informations sur le produit pour ajouter « goutte » comme événement indésirable fréquent dans la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et dans la rubrique 4 de la Notice. Il ne s'agit pas d'un nouveau signal. Le RCP reporte déjà en rubrique 4.4 que le tolvaptan est connu pour réduire la clairance rénale de l'acide urique et que, lors d'essais cliniques, ceci a conduit à des valeurs plus élevées des concentrations d'acide urique, cliniquement significatives (supérieures à 10 mg/dL) avec le tolvapan comparé au placebo (6,2 % vs 1,7 %). La goutte, comme événement indésirable, a été rapportée plus fréquemment avec le tolvaptan qu'avec le placebo (2,9 % vs 1,4 %). Actuellement, la Notice contient une mise en garde en rubrique 2 indiquant que les patients doivent parler de leur goutte à leur médecin s'ils ont déjà eu des taux d'acide urique élevés, qui peuvent avoir provoqué des crises de goutte. La mise à jour recommandée vise à établir la distinction entre hyperuricémie et goutte, qui représentent des entités cliniques différentes et sur le fait que l'hyperuricémie peut être asymptomatique. Le terme « goutte » est également plus facile à comprendre pour les patients.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au tolvaptan (indiqué pour le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le tolvaptan (indiqué pour le traitement de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) chez l'adulte) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.