

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Samsca 15 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

Excipientes:

Cada comprimido contiene aproximadamente 37 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Azul, triangular, ligeramente convexo, marcado en relieve con “OTSUKA” y “15” por un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Samsca debe iniciarse en el hospital debido a la necesidad de realizar una fase de ajuste de la dosis que requiere una estrecha monitorización del sodio sérico y del estado volémico.

Posología

El tratamiento con tolvaptán debe iniciarse a una dosis de 15 mg una vez al día. La dosis podría incrementarse hasta un máximo de 60 mg una vez al día según sea tolerada para conseguir el nivel deseado de sodio sérico. Durante el ajuste de la dosis, se debe monitorizar tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes (ver sección 4.4). En caso de que no se produzca un incremento adecuado de los niveles de sodio sérico, se deben considerar otras opciones de tratamiento o bien en lugar del tolvaptán o como tratamiento coadyuvante a éste. En aquellos pacientes en los que se consiga un incremento adecuado de los niveles de sodio séricos, deben monitorizarse a intervalos regulares la enfermedad subyacente y los niveles de sodio sérico, para evaluar si es necesario continuar el tratamiento con tolvaptán. En el contexto de la hiponatremia, la duración del tratamiento queda determinada por la enfermedad subyacente y su tratamiento. Se espera que el tratamiento con tolvaptán continúe hasta que la enfermedad subyacente haya sido tratada adecuadamente o hasta el momento en que la hiponatremia haya dejado de ser un problema clínico.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Tolvaptán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. La eficacia y seguridad en esta población no está bien establecida.

Basándose en los datos disponibles, no es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes que padecen insuficiencia renal de leve a moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). No hay información disponible sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En estos pacientes la dosis se debe gestionar con precaución y se deben monitorizar los electrolitos y el estado volémico (ver sección 4.4).

Población anciana

No es preciso ajustar la dosis para pacientes ancianos.

Población pediátrica

No hay experiencia en niños y adolescentes menores de 18 años. Samsca no está recomendado para el grupo de edades pediátricas.

Forma de administración

Vía oral.

Debe administrarse preferiblemente por las mañanas, con independencia de que se tome con o sin alimentos. Los comprimidos deben ingerirse sin masticar con un vaso de agua. Samsca no debe tomarse con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Anuria
- Hipovolemia
- Hiponatraemia hipovolémica
- Hipernatremia
- Pacientes que no pueden percibir la sed
- Embarazo (ver sección 4.6)
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Necesidad urgente de elevar el sodio sérico de inmediato

Tolvaptán no ha sido estudiado en un contexto de necesidad urgente de elevar el sodio sérico de inmediato. En estos casos, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Disponibilidad de agua

Tolvaptán podría provocar efectos adversos relacionados con la pérdida de agua, tales como sed, xerostomía y deshidratación (ver sección 4.8). Por lo tanto, los pacientes deben tener agua disponible y poder beber cantidades suficientes de agua. Si se trata con tolvaptán a pacientes con restricción de líquidos, se debe tener precaución especial para cerciorarse de que los pacientes no se deshidraten demasiado.

Obstrucción del flujo urinario

La eliminación de orina debe estar asegurada. Los pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario, por ejemplo, los pacientes con hipertrofia prostática o alteración de la micción, presentan mayor riesgo de desarrollar una retención aguda de orina.

Equilibrio de líquidos y electrolitos

Tolvaptán puede provocar elevaciones rápidas del sodio sérico. Por lo tanto, una vez iniciado el tratamiento, se debe monitorizar detenidamente el sodio sérico y la volemia de los pacientes. La tasa de corrección de sodio se debe gestionar con cuidado en los pacientes que corren riesgo de sufrir síndromes de desmielinización (p. ej.: hipoxemia, alcoholismo, desnutrición). El estado de los líquidos y los electrolitos se debe monitorizar en todos los pacientes y particularmente en las personas con insuficiencia renal y hepática. En pacientes que recibiendo tolvaptán presenten una elevación

demasiado rápida del sodio sérico (>12 mmol/l durante 24 horas), debe interrumpirse el tratamiento con tolvaptán y considerarse la administración de líquido hipotónico.

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes que tienen una concentración elevada de glucosa (p. ej.: superior a 300 mg/dl) podrían presentar pseudohiponatremia. Esta afección debe descartarse antes y durante el tratamiento con tolvaptán.

Tolvaptán puede provocar hiperglucemia (ver sección 4.8). Por lo tanto, los pacientes diabéticos a los que se administre tolvaptán deben ser tratados con precaución. Esto especialmente importante en el caso de pacientes con diabetes tipo II no controlada adecuadamente.

Intolerancia a la lactosa y la galactosa

Samsca contiene lactosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4

Las concentraciones plasmáticas de tolvaptán han aumentado hasta en 5,4 veces el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) después de la administración de inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe tener precaución al coadministrar inhibidores de CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol, antibióticos macrólicos, diltiazem) con tolvaptán (ver sección 4.4).

La administración conjunta de zumo de pomelo y tolvaptán aumentó 1,8 veces la exposición al tolvaptán. Los pacientes en tratamiento con tolvaptán deben evitar la ingesta zumo de pomelo.

Inductores de CYP3A4

Las concentraciones plasmáticas de tolvaptán disminuyen hasta en un 87% (AUC) después de la administración de inductores de CYP3A4. Se debe tener precaución al coadministrar inductores de CYP3A4 (p. ej.: rifampicina, barbitúricos) con tolvaptán.

Sustratos de CYP3A4

En sujetos sanos, tolvaptán, un sustrato de CYP3A4, no tiene efectos en las concentraciones plasmáticas de algunos otros sustratos de CYP3A4 (p. ej.: warfarina o amiodarona). Tolvaptán aumenta las concentraciones plasmáticas de lovastatina de 1,3 a 1,5 veces. Incluso aunque este incremento no tenga relevancia clínica, indica que tolvaptán puede incrementar potencialmente la exposición a los sustratos de CYP3A4.

Diuréticos

No hay evidencias de interacciones clínicamente significativas con los diuréticos tiazídicos y del asa.

Digoxina

Las concentraciones de digoxina en estado estacionario aumentan (aumento de 1,3 veces en la concentración plasmática máxima observada [$C_{m\acute{a}x}$] y aumento de 1,2 veces en el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma a lo largo del intervalo de administración [AUC_{τ}]) cuando coadministran con el tratamiento a dosis múltiple de 60 mg de tolvaptán. Por lo tanto, los pacientes que estén en tratamiento con digoxina deben monitorizarse por si presentan efectos excesivos relacionados con la digoxina al ser tratados con tolvaptán.

Warfarina

No hay evidencias de interacciones clínicamente significativas con warfarina.

Administración conjunta de soluciones salinas hipertónicas

No hay experiencia en el uso concomitante de Samsca y soluciones salinas hipertónicas. No se recomienda el uso concomitante con soluciones salinas hipertónicas.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de tolvaptán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas mientras se encuentren en tratamiento con tolvaptán. No se debe utilizar Samsca durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si tolvaptán se excreta en la leche materna humana. Los estudios en ratas han demostrado que tolvaptán se excreta en la leche materna.

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Esta contraindicada la administración de Samsca durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al conducir vehículos o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que, ocasionalmente, se pueden producir mareos, astenia o síncope.

4.8 Reacciones adversas

El perfil de reacciones adversas de tolvaptán está basado en una base de datos de ensayos clínicos de 3.294 pacientes tratados con tolvaptán y es coherente con la farmacología del principio activo. Las frecuencias se corresponden con muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes con hiponatremia

Las reacciones adversas predecibles por la farmacodinamia del producto y notificadas con mayor frecuencia son sed, xerostomía y polaquiuria, que se producen aproximadamente en un 18%, 9% y 6% de los pacientes respectivamente.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: polidipsia, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: disgeusia
Trastornos vasculares	Frecuentes: hipotensión ortostática
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: náuseas Frecuentes: estreñimiento, xerostomía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: equimosis, prurito
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: polaquiuria, poliuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: sed Frecuentes: astenia, pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuentes: aumento de la creatinina en sangre

En los ensayos clínicos en los que se han estudiado otras indicaciones se han observado las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes: hipernatremia, hipoglucemia, hiperuricemia, síncope, mareo.

Poco frecuentes: erupción prurítica.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Dosis únicas de hasta 480 mg y dosis múltiples de hasta 300 mg al día durante 5 días se toleraron bien en los ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos.

La dosis letal media (DL₅₀) oral de tolvaptán en ratas y perros es >2.000 mg/kg. No se observó mortalidad en ratas ni perros después de dosis orales únicas de 2.000 mg/kg (dosis máxima viable). Una dosis oral única de 2.000 mg/kg fue letal en ratones y los síntomas de toxicidad en ratones afectados incluyeron reducción de la actividad locomotora, marcha tambaleante, temblores e hipotermia.

Se prevé acuaresis profusa y prolongada (depuración de agua libre). Debe mantenerse una ingesta adecuada de líquidos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de vasopresina, código ATC: C03XA01

Tolvaptán es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V₂ con una afinidad superior para el receptor V₂ que la de la vasopresina arginina natural. Cuando se administra por vía oral, las dosis de 15 a 60 mg de tolvaptán provocan excreción urinaria que da lugar a un aumento de la acuaresis, reducción de la osmolalidad urinaria y aumento de las concentraciones sédicas. La excreción urinaria de sodio y potasio no se ven afectadas significativamente. Los metabolitos de tolvaptán no parecen tener una actividad farmacológica relevante en concentraciones clínicas en humanos.

La administración oral de dosis de 15 a 120 mg de tolvaptán produjo un incremento significativo de la tasa de excreción urinaria en un plazo de 2 horas desde la administración. El aumento del volumen de orina de 24 horas fue dependiente de la dosis. Después de dosis orales únicas de 15 a 60 mg, las tasas de excreción en orina volvieron a los niveles iniciales después de 24 horas. Se excretó una media de unos 7 litros durante 0 a 12 horas, con independencia de la dosis administrada. Dosis notablemente superiores de tolvaptán producen respuestas más mantenidas sin afectar a la magnitud de la excreción, ya que las concentraciones activas de tolvaptán están presentes durante períodos más largos de tiempo.

Hiponatremia

En 2 ensayos clínicos pivotaes, doble ciego, controlados con placebo, un total de 424 pacientes con hiponatremia eurolémica o hipervolémica (sodio sérico <135 mEq/l) producidas por diferentes causas subyacentes (insuficiencia cardíaca [IC], cirrosis hepática, SIHAD y otras) fueron tratados durante 30 días con tolvaptán (n=216) o placebo (n=208) a una dosis inicial de 15 mg/día. La dosis podía incrementarse hasta 30 y 60 mg/día dependiendo de la respuesta, usando una pauta de ajuste de la dosis de 3 días. La concentración media de sodio sérico al entrar en el ensayo era de 129 mEq/l (intervalo 114–136).

La variable principal de estos ensayos fue el AUC diario promedio del cambio en el sodio sérico desde el valor basal hasta el Día 4 y desde el valor basal hasta el Día 30. Tolvaptán fue superior a placebo (p<0,0001) durante ambos períodos en ambos estudios. Este efecto se observó en todos los pacientes, los subgrupos graves (sodio sérico: <130 mEq/l) y leves (sodio sérico: 130 - <135 mEq/l) y en todos los subgrupos de etiologías de enfermedades (p. ej.: insuficiencia cardíaca, cirrosis, SIHAD /otras). A los 7 días después de interrumpir el tratamiento, los valores de sodio se redujeron hasta los niveles de los pacientes tratados con placebo.

Después de 3 días de tratamiento, el análisis global de los dos ensayos reveló que cinco veces más de pacientes tratados con tolvaptán lograron la normalización de las concentraciones de sodio en suero (49% frente al 11%) respecto a los pacientes incluidos en el grupo placebo. Este efecto continuó como

el Día 30, cuando todavía tenían concentraciones normales más pacientes tratados con tolvaptán que con placebo (60% frente a 27%). Estas respuestas se observaron en los pacientes independientemente de la enfermedad subyacente. Los resultados de la autoevaluación del estado de salud usando SF-12 Health Survey para puntuaciones mentales demostraron mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el tratamiento con tolvaptán en comparación con placebo.

Los datos de seguridad y eficacia a largo plazo de tolvaptán se evaluaron durante un máximo de 106 semanas en un ensayo clínico realizado en pacientes (con cualquier etiología) que habían completado anteriormente uno de los ensayos pivotaes de hiponatremia. Un total de 111 pacientes iniciaron el tratamiento con tolvaptán en un ensayo abierto de extensión, independientemente de su aleatorización anterior. Se observaron incrementos en los niveles de sodio sérico ya en el primer día posterior a la administración y continuaron a lo largo de las evaluaciones realizadas durante el tratamiento hasta la Semana 106. Cuando se interrumpió el tratamiento, las concentraciones de sodio sérico se redujeron hasta aproximadamente los valores iniciales, a pesar de la restauración de la terapia con la norma asistencial.

Datos clínicos de ensayos en otras poblaciones de pacientes

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan - Estudio de la Eficacia del Antagonismo de la Vasopresina en la Insuficiencia Cardíaca con Tolvaptán) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, a largo plazo en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca (IC) que empeoraba y signos y síntomas de sobrecarga de volumen. En el ensayo clínico a largo plazo, un total de 2.072 pacientes recibieron 30 mg de tolvaptán con el tratamiento de referencia y 2.061 recibieron placebo con el tratamiento de referencia. El objetivo principal del estudio era comparar los efectos de tolvaptán + tratamiento de referencia con placebo + tratamiento de referencia en el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa y en el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad por causa cardiovascular (CV) u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con tolvaptán no tuvo un efecto estadísticamente significativo, ni favorable ni desfavorable, sobre la supervivencia general ni el criterio de valoración combinado de mortalidad por causa CV u hospitalización por IC.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Después de la administración oral, tolvaptán es absorbido rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas 2 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de tolvaptán es de aproximadamente un 56%. La coadministración con alimentos no tiene efectos en las concentraciones plasmáticas. Después de dosis orales únicas de ≥ 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas parecen estabilizarse, posiblemente debido a la saturación de la absorción. La semivida de eliminación terminal es de unas 8 horas y las concentraciones en estado estacionario de tolvaptán se obtienen después de la primera dosis. Tolvaptán se fija reversiblemente (98%) a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Tolvaptán es ampliamente metabolizado por el hígado. Menos de un 1% del principio activo inalterado se excreta sin cambios en la orina. Los experimentos con tolvaptán marcado radioactivamente mostraron que un 40% de radiactividad se recuperó en la orina y un 59% se recuperó en las heces donde el tolvaptán sin cambios representó un 32% de la radiactividad. Tolvaptán es sólo un componente menor del plasma (3%).

Linealidad

Tolvaptán tiene una farmacocinética lineal para dosis de 15 a 60 mg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

La depuración de tolvaptán no se vio afectada de forma significativa por la edad.

El efecto de la función hepática leve o moderadamente alterada (clases A y B de Child-Pugh) en la farmacocinética del tolvaptán se investigó en 87 pacientes con enfermedades hepáticas de diversos orígenes. No se han observado cambios clínicamente significativos en el aclaramiento con dosis que oscilan entre 5 y 60 mg. Se dispone de información muy limitada en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

En un análisis de farmacocinética poblacional de pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones de tolvaptán de pacientes con afectación de la función renal leve (aclaramiento de creatinina [C_{cr}] 50 a 80 ml/min) o moderada (C_{cr} 20 a 50 ml/min) no fueron significativamente distintas a las concentraciones de tolvaptán en pacientes con una función renal normal (C_{cr} 80 a 150 ml/min). No se han evaluado la eficacia y la seguridad del tolvaptán en quienes tienen un aclaramiento de creatinina <10 ml/min y, por lo tanto, se desconocen.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

Se observó teratogenia en conejos que recibieron 1.000 mg/kg/día (15 veces la exposición derivada de la dosis recomendada en humanos en base al AUC). No se observaron efectos teratogénicos en conejos que recibieron 300 mg/kg/día (unas 2,5 a 5,3 veces la exposición en humanos con la dosis recomendada en base al AUC).

En un estudio perinatal y postnatal en ratas, se observaron osificación tardía y reducción del peso de las crías con la dosis alta de 1.000 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Laca de aluminio índigo carmín (E 132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 x 1 comprimidos en blister precortado unidosis de PVC/aluminio.

30 x 1 comprimidos en blister precortado unidosis de PVC/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd

Hunton House

Highbridge Business Park

Oxford Road

Uxbridge

Middlesex, UB8 1HU

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

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

<{DD/MM/AAAA}>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Samsca 30 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

Excipientes:

Cada comprimido contiene aproximadamente 37 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Azul, redondo, ligeramente convexo, marcado en relieve con “OTSUKA” y “30” por un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Samsca debe iniciarse en el hospital debido a la necesidad de realizar una fase de ajuste de la dosis que requiere una estrecha monitorización del sodio sérico y del estado volémico.

Posología

El tratamiento con tolvaptán debe iniciarse a una dosis de 15 mg una vez al día. La dosis podría incrementarse hasta un máximo de 60 mg una vez al día según sea tolerada para conseguir el nivel deseado de sodio sérico. Durante el ajuste de la dosis, se debe monitorizar tanto el sodio sérico como el estado volémico de los pacientes (ver sección 4.4). En caso de que no se produzca un incremento adecuado de los niveles de sodio sérico, se deben considerar otras opciones de tratamiento o bien en lugar del tolvaptán o como tratamiento coadyuvante a éste. En aquellos pacientes en los que se consiga un incremento adecuado de los niveles de sodio séricos, deben monitorizarse a intervalos regulares la enfermedad subyacente y los niveles de sodio sérico, para evaluar si es necesario continuar el tratamiento con tolvaptán. En el contexto de la hiponatremia, la duración del tratamiento queda determinada por la enfermedad subyacente y su tratamiento. Se espera que el tratamiento con tolvaptán continúe hasta que la enfermedad subyacente haya sido tratada adecuadamente o hasta el momento en que la hiponatremia haya dejado de ser un problema clínico.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Tolvaptán no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. La eficacia y seguridad en esta población no está bien establecida.

Basándose en los datos disponibles, no es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes que padecen insuficiencia renal de leve a moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). No hay información disponible sobre pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En estos pacientes la dosis se debe gestionar con precaución y se deben monitorizar los electrolitos y el estado volémico (ver sección 4.4).

Población anciana

No es preciso ajustar la dosis para pacientes ancianos.

Población pediátrica

No hay experiencia en niños y adolescentes menores de 18 años. Samsca no está recomendado para el grupo de edades pediátricas.

Forma de administración

Vía oral.

Debe administrarse preferiblemente por las mañanas, con independencia de que se tome con o sin alimentos. Los comprimidos deben ingerirse sin masticar con un vaso de agua. Samsca no debe tomarse con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Anuria
- Hipovolemia
- Hiponatraemia hipovolémica
- Hipernatremia
- Pacientes que no pueden percibir la sed
- Embarazo (ver sección 4.6)
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Necesidad urgente de elevar el sodio sérico de inmediato

Tolvaptán no ha sido estudiado en un contexto de necesidad urgente de elevar el sodio sérico de inmediato. En estos casos, se debe considerar un tratamiento alternativo.

Disponibilidad de agua

Tolvaptán podría provocar efectos adversos relacionados con la pérdida de agua, tales como sed, xerostomía y deshidratación (ver sección 4.8). Por lo tanto, los pacientes deben tener agua disponible y poder beber cantidades suficientes de agua. Si se trata con tolvaptán a pacientes con restricción de líquidos, se debe tener precaución especial para cerciorarse de que los pacientes no se deshidraten demasiado.

Obstrucción del flujo urinario

La eliminación de orina debe estar asegurada. Los pacientes con obstrucción parcial del flujo urinario, por ejemplo, los pacientes con hipertrofia prostática o alteración de la micción, presentan mayor riesgo de desarrollar una retención aguda de orina.

Equilibrio de líquidos y electrolitos

Tolvaptán puede provocar elevaciones rápidas del sodio sérico. Por lo tanto, una vez iniciado el tratamiento, se debe monitorizar detenidamente el sodio sérico y la volemia de los pacientes. La tasa de corrección de sodio se debe gestionar con cuidado en los pacientes que corren riesgo de sufrir síndromes de desmielinización (p. ej.: hipoxemia, alcoholismo, desnutrición). El estado de los líquidos y los electrolitos se debe monitorizar en todos los pacientes y particularmente en las personas con insuficiencia renal y hepática. En pacientes que recibiendo tolvaptán presenten una elevación

demasiado rápida del sodio sérico (>12 mmol/l durante 24 horas), debe interrumpirse el tratamiento con tolvaptán y considerarse la administración de líquido hipotónico.

Diabetes mellitus

Los pacientes con diabetes que tienen una concentración elevada de glucosa (p. ej.: superior a 300 mg/dl) podrían presentar pseudohiponatremia. Esta afección debe descartarse antes y durante el tratamiento con tolvaptán.

Tolvaptán puede provocar hiperglucemia (ver sección 4.8). Por lo tanto, los pacientes diabéticos a los que se administre tolvaptán deben ser tratados con precaución. Esto especialmente importante en el caso de pacientes con diabetes tipo II no controlada adecuadamente.

Intolerancia a la lactosa y la galactosa

Samsca contiene lactosa como excipiente. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores del CYP3A4

Las concentraciones plasmáticas de tolvaptán han aumentado hasta en 5,4 veces el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) después de la administración de inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe tener precaución al coadministrar inhibidores de CYP3A4 (p. ej.: ketoconazol, antibióticos macrólicos, diltiazem) con tolvaptán (ver sección 4.4).

La administración conjunta de zumo de pomelo y tolvaptán aumentó 1,8 veces la exposición al tolvaptán. Los pacientes en tratamiento con tolvaptán deben evitar la ingesta zumo de pomelo.

Inductores de CYP3A4

Las concentraciones plasmáticas de tolvaptán disminuyen hasta en un 87% (AUC) después de la administración de inductores de CYP3A4. Se debe tener precaución al coadministrar inductores de CYP3A4 (p. ej.: rifampicina, barbitúricos) con tolvaptán.

Sustratos de CYP3A4

En sujetos sanos, tolvaptán, un sustrato de CYP3A4, no tiene efectos en las concentraciones plasmáticas de algunos otros sustratos de CYP3A4 (p. ej.: warfarina o amiodarona). Tolvaptán aumenta las concentraciones plasmáticas de lovastatina de 1,3 a 1,5 veces. Incluso aunque este incremento no tenga relevancia clínica, indica que tolvaptán puede incrementar potencialmente la exposición a los sustratos de CYP3A4.

Diuréticos

No hay evidencias de interacciones clínicamente significativas con los diuréticos tiazídicos y del asa.

Digoxina

Las concentraciones de digoxina en estado estacionario aumentan (aumento de 1,3 veces en la concentración plasmática máxima observada [$C_{m\acute{a}x}$] y aumento de 1,2 veces en el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma a lo largo del intervalo de administración [AUC_{τ}]) cuando coadministrar con el tratamiento a dosis múltiple de 60 mg de tolvaptán. Por lo tanto, los pacientes que estén en tratamiento con digoxina deben monitorizarse por si presentan efectos excesivos relacionados con la digoxina al ser tratados con tolvaptán.

Warfarina

No hay evidencias de interacciones clínicamente significativas con warfarina.

Administración conjunta de soluciones salinas hipertónicas

No hay experiencia en el uso concomitante de Samsca y soluciones salinas hipertónicas. No se recomienda el uso concomitante con soluciones salinas hipertónicas.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de tolvaptán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas mientras se encuentren en tratamiento con tolvaptán. No se debe utilizar Samsca durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si tolvaptán se excreta en la leche materna humana. Los estudios en ratas han demostrado que tolvaptán se excreta en la leche materna.

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Esta contraindicada la administración de Samsca durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al conducir vehículos o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta que, ocasionalmente, se pueden producir mareos, astenia o síncope.

4.8 Reacciones adversas

El perfil de reacciones adversas de tolvaptán está basado en una base de datos de ensayos clínicos de 3.294 pacientes tratados con tolvaptán y es coherente con la farmacología del principio activo. Las frecuencias se corresponden con muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes con hiponatremia

Las reacciones adversas predecibles por la farmacodinamia del producto y notificadas con mayor frecuencia son sed, xerostomía y polaquiuria, que se producen aproximadamente en un 18%, 9% y 6% de los pacientes respectivamente.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: polidipsia, deshidratación, hipercalemia, hiperglucemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: disgeusia
Trastornos vasculares	Frecuentes: hipotensión ortostática
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: náuseas Frecuentes: estreñimiento, xerostomía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: equimosis, prurito
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: polaquiuria, poliuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: sed Frecuentes: astenia, pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuentes: aumento de la creatinina en sangre

En los ensayos clínicos en los que se han estudiado otras indicaciones se han observado las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes: hipernatremia, hipoglucemia, hiperuricemia, síncope, mareo.

Poco frecuentes: erupción prurítica.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Dosis únicas de hasta 480 mg y dosis múltiples de hasta 300 mg al día durante 5 días se toleraron bien en los ensayos clínicos realizados con voluntarios sanos.

La dosis letal media (DL₅₀) oral de tolvaptán en ratas y perros es >2.000 mg/kg. No se observó mortalidad en ratas ni perros después de dosis orales únicas de 2.000 mg/kg (dosis máxima viable). Una dosis oral única de 2.000 mg/kg fue letal en ratones y los síntomas de toxicidad en ratones afectados incluyeron reducción de la actividad locomotora, marcha tambaleante, temblores e hipotermia.

Se prevé acuaresis profusa y prolongada (depuración de agua libre). Debe mantenerse una ingesta adecuada de líquidos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de vasopresina, código ATC: C03XA01

Tolvaptán es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V₂ con una afinidad superior para el receptor V₂ que la de la vasopresina arginina natural. Cuando se administra por vía oral, las dosis de 15 a 60 mg de tolvaptán provocan excreción urinaria que da lugar a un aumento de la acuaresis, reducción de la osmolalidad urinaria y aumento de las concentraciones sédicas. La excreción urinaria de sodio y potasio no se ven afectadas significativamente. Los metabolitos de tolvaptán no parecen tener una actividad farmacológica relevante en concentraciones clínicas en humanos.

La administración oral de dosis de 15 a 120 mg de tolvaptán produjo un incremento significativo de la tasa de excreción urinaria en un plazo de 2 horas desde la administración. El aumento del volumen de orina de 24 horas fue dependiente de la dosis. Después de dosis orales únicas de 15 a 60 mg, las tasas de excreción en orina volvieron a los niveles iniciales después de 24 horas. Se excretó una media de unos 7 litros durante 0 a 12 horas, con independencia de la dosis administrada. Dosis notablemente superiores de tolvaptán producen respuestas más mantenidas sin afectar a la magnitud de la excreción, ya que las concentraciones activas de tolvaptán están presentes durante períodos más largos de tiempo.

Hiponatremia

En 2 ensayos clínicos pivotaes, doble ciego, controlados con placebo, un total de 424 pacientes con hiponatremia eurolémica o hipervolémica (sodio sérico <135 mEq/l) producidas por diferentes causas subyacentes (insuficiencia cardíaca [IC], cirrosis hepática, SIHAD y otras) fueron tratados durante 30 días con tolvaptán (n=216) o placebo (n=208) a una dosis inicial de 15 mg/día. La dosis podía incrementarse hasta 30 y 60 mg/día dependiendo de la respuesta, usando una pauta de ajuste de la dosis de 3 días. La concentración media de sodio sérico al entrar en el ensayo era de 129 mEq/l (intervalo 114–136).

La variable principal de estos ensayos fue el AUC diario promedio del cambio en el sodio sérico desde el valor basal hasta el Día 4 y desde el valor basal hasta el Día 30. Tolvaptán fue superior a placebo (p<0,0001) durante ambos períodos en ambos estudios. Este efecto se observó en todos los pacientes, los subgrupos graves (sodio sérico: <130 mEq/l) y leves (sodio sérico: 130 - <135 mEq/l) y en todos los subgrupos de etiologías de enfermedades (p. ej.: insuficiencia cardíaca, cirrosis, SIHAD /otras). A los 7 días después de interrumpir el tratamiento, los valores de sodio se redujeron hasta los niveles de los pacientes tratados con placebo.

Después de 3 días de tratamiento, el análisis global de los dos ensayos reveló que cinco veces más de pacientes tratados con tolvaptán lograron la normalización de las concentraciones de sodio en suero (49% frente al 11%) respecto a los pacientes incluidos en el grupo placebo. Este efecto continuó como

el Día 30, cuando todavía tenían concentraciones normales más pacientes tratados con tolvaptán que con placebo (60% frente a 27%). Estas respuestas se observaron en los pacientes independientemente de la enfermedad subyacente. Los resultados de la autoevaluación del estado de salud usando SF-12 Health Survey para puntuaciones mentales demostraron mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el tratamiento con tolvaptán en comparación con placebo.

Los datos de seguridad y eficacia a largo plazo de tolvaptán se evaluaron durante un máximo de 106 semanas en un ensayo clínico realizado en pacientes (con cualquier etiología) que habían completado anteriormente uno de los ensayos pivotaes de hiponatremia. Un total de 111 pacientes iniciaron el tratamiento con tolvaptán en un ensayo abierto de extensión, independientemente de su aleatorización anterior. Se observaron incrementos en los niveles de sodio sérico ya en el primer día posterior a la administración y continuaron a lo largo de las evaluaciones realizadas durante el tratamiento hasta la Semana 106. Cuando se interrumpió el tratamiento, las concentraciones de sodio sérico se redujeron hasta aproximadamente los valores iniciales, a pesar de la restauración de la terapia con la norma asistencial.

Datos clínicos de ensayos en otras poblaciones de pacientes

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan - Estudio de la Eficacia del Antagonismo de la Vasopresina en la Insuficiencia Cardíaca con Tolvaptán) fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, a largo plazo en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca (IC) que empeoraba y signos y síntomas de sobrecarga de volumen. En el ensayo clínico a largo plazo, un total de 2.072 pacientes recibieron 30 mg de tolvaptán con el tratamiento de referencia y 2.061 recibieron placebo con el tratamiento de referencia. El objetivo principal del estudio era comparar los efectos de tolvaptán + tratamiento de referencia con placebo + tratamiento de referencia en el tiempo hasta la mortalidad por cualquier causa y en el tiempo hasta la primera aparición de mortalidad por causa cardiovascular (CV) u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El tratamiento con tolvaptán no tuvo un efecto estadísticamente significativo, ni favorable ni desfavorable, sobre la supervivencia general ni el criterio de valoración combinado de mortalidad por causa CV u hospitalización por IC.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Después de la administración oral, tolvaptán es absorbido rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas 2 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de tolvaptán es de aproximadamente un 56%. La coadministración con alimentos no tiene efectos en las concentraciones plasmáticas. Después de dosis orales únicas de ≥ 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas parecen estabilizarse, posiblemente debido a la saturación de la absorción. La semivida de eliminación terminal es de unas 8 horas y las concentraciones en estado estacionario de tolvaptán se obtienen después de la primera dosis. Tolvaptán se fija reversiblemente (98%) a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

Tolvaptán es ampliamente metabolizado por el hígado. Menos de un 1% del principio activo inalterado se excreta sin cambios en la orina. Los experimentos con tolvaptán marcado radioactivamente mostraron que un 40% de radiactividad se recuperó en la orina y un 59% se recuperó en las heces donde el tolvaptán sin cambios representó un 32% de la radiactividad. Tolvaptán es sólo un componente menor del plasma (3%).

Linealidad

Tolvaptán tiene una farmacocinética lineal para dosis de 15 a 60 mg.

Farmacocinética en poblaciones especiales

La depuración de tolvaptán no se vio afectada de forma significativa por la edad.

El efecto de la función hepática leve o moderadamente alterada (clases A y B de Child-Pugh) en la farmacocinética del tolvaptán se investigó en 87 pacientes con enfermedades hepáticas de diversos orígenes. No se han observado cambios clínicamente significativos en el aclaramiento con dosis que oscilan entre 5 y 60 mg. Se dispone de información muy limitada en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

En un análisis de farmacocinética poblacional de pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones de tolvaptán de pacientes con afectación de la función renal leve (aclaramiento de creatinina [C_{cr}] 50 a 80 ml/min) o moderada (C_{cr} 20 a 50 ml/min) no fueron significativamente distintas a las concentraciones de tolvaptán en pacientes con una función renal normal (C_{cr} 80 a 150 ml/min). No se han evaluado la eficacia y la seguridad del tolvaptán en quienes tienen un aclaramiento de creatinina <10 ml/min y, por lo tanto, se desconocen.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

Se observó teratogenia en conejos que recibieron 1.000 mg/kg/día (15 veces la exposición derivada de la dosis recomendada en humanos en base al AUC). No se observaron efectos teratogénicos en conejos que recibieron 300 mg/kg/día (unas 2,5 a 5,3 veces la exposición en humanos con la dosis recomendada en base al AUC).

En un estudio perinatal y postnatal en ratas, se observaron osificación tardía y reducción del peso de las crías con la dosis alta de 1.000 mg/kg/día.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón de maíz
Hidroxipropilcelulosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Laca de aluminio índigo carmín (E 132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10 x 1 comprimidos en blister precortado unidosis de PVC/aluminio.

30 x 1 comprimidos en blister precortado unidosis de PVC/aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd

Hunton House

Highbridge Business Park

Oxford Road

Uxbridge

Middlesex, UB8 1HU

Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

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

<{DD/MM/AAAA}>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

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

ANEXO II

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Brecon Pharmaceuticals Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Reino Unido

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede.

• OTRAS CONDICIONES

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, como se describe en la versión 1.3 incluida en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, está implantado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 4 del Plan de Gestión de riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la EMEA

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Samsca 15 mg comprimidos
tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos
30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1HU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Samsca 15 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Samsca 15 mg comprimidos
tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Samsca 30 mg comprimidos
tolvaptán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos
30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1HU
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Samsca 30 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Samsca 30 mg comprimidos
tolvaptán

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Samsca 15 mg comprimidos Samsca 30 mg comprimidos tolvaptán

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Samsca y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Samsca
3. Cómo tomar Samsca
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Samsca
6. Información adicional

1. QUÉ ES SAMSCA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Samsca, que contiene el principio activo tolvaptán, pertenece a un grupo de medicamentos denominados antagonistas de la vasopresina. Esto significa que evita que la vasopresina ejerza su efecto sobre la retención de agua, lo que conlleva una reducción de la cantidad de agua en el cuerpo al aumentar la producción de orina y tiene como resultado un aumento del nivel de sodio en la sangre.

Le han recetado Samsca porque tiene una enfermedad llamada “síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD)”. Esta enfermedad da lugar a una producción inadecuada de la hormona vasopresina que ha provocado que sus niveles de sodio en sangre se reduzcan demasiado (hiponatremia). Esto puede causar dificultades de concentración y memoria o para mantener el equilibrio.

2. ANTES DE TOMAR SAMSCA

No tome Samsca

- si es alérgico (hipersensible) a tolvaptán o a cualquiera de los demás componentes de Samsca (ver sección 6)
- si sus riñones no funcionan (no hay producción de orina)
- si padece cualquier enfermedad que aumente los niveles de sal de la sangre (“hipernatremia”)
- si padece cualquier enfermedad que se relacione con volumen de sangre muy bajo
- si no nota que tiene sed
- si está embarazada
- si está en período de lactancia.

Tenga especial cuidado con Samsca

Antes de tomar Samsca indique a su médico:

- si no puede beber agua suficiente o si tiene restricción de líquidos
- si tiene dificultad para orinar o tiene la próstata agrandada
- si sufre una enfermedad del hígado

- si tiene diabetes.

Consumo suficiente de agua

Samsca produce pérdida de agua porque aumenta la producción de orina. Esta pérdida de agua puede provocar efectos secundarios como sequedad de boca y sed (ver sección 4). Por lo tanto, es importante que tenga acceso a agua y que pueda beber cantidades suficientes cuando sienta sed.

Niños

Samsca no se debe utilizar en el tratamiento de niños y adolescentes (menores de 18 años de edad).

Toma de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Los medicamentos que contienen ketoconazol (utilizado para el tratamiento de infecciones producidas por hongos), los antibióticos macrólicos o diltiazem (utilizado para tratamiento para la tensión arterial alta y el dolor de pecho) pueden aumentar los efectos de Samsca. Samsca puede incrementar los efectos de la digoxina (utilizada para el tratamiento de las arritmias o irregularidades de los latidos del corazón y la insuficiencia cardíaca).

Los barbitúricos (utilizados para el tratamiento de la epilepsia/convulsiones y algunas alteraciones del sueño) o la rifampicina (utilizado para el tratamiento de la tuberculosis) pueden disminuir los efectos de Samsca.

Puede que sea adecuado que tome estos medicamentos a la vez que su tratamiento con Samsca. Su médico decidirá lo que es adecuado para usted.

Toma de Samsca con los alimentos y bebidas

- Los comprimidos de Samsca se pueden tomar con o sin alimentos.
- Evite beber zumo de pomelo cuando tome Samsca.

Embarazo y lactancia

Las mujeres embarazadas **no deben** tomar este medicamento.

Antes de tomar Samsca debe indicar a su médico si está embarazada, sospecha que pueda estarlo, o si tiene previsto quedarse embarazada.

Las mujeres en período de lactancia **no deben** tomar este medicamento.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

El tratamiento con Samsca puede producir ocasionalmente que se sienta mareado o débil o que se desmaye por un breve período de tiempo.

Información importante sobre algunos de los componentes de Samsca

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR SAMSCA

- El tratamiento con Samsca se iniciará en el hospital.

- Siga exactamente las instrucciones de administración de Samsca indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.
- Para el tratamiento de los niveles bajos de sodio (hiponatremia), la dosis puede ser de 15 mg a 60 mg una vez al día. Su médico le indicará que empiece tomando una dosis de 15 mg y luego puede que la aumente hasta un máximo de 60 mg para conseguir el nivel deseado de sodio en suero. Para controlar los efectos de Samsca, el médico le pedirá que se haga análisis de sangre cada cierto tiempo.
- Trague el comprimido sin masticarlo, con un vaso de agua.
- Tome los comprimidos una vez al día preferiblemente por la mañana con o sin alimentos.

Si toma más Samsca del que debiera

Si toma más comprimidos que la dosis recetada, **beba cantidades abundantes de agua y póngase en contacto con su médico o el hospital más cercano de inmediato**. Recuerde llevar el envase del medicamento para que quede claro lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Samsca

Si olvida tomar su medicamento, debe tomar la dosis en cuanto se acuerde el mismo día. Si no toma un comprimido un día, tome su dosis normal al día siguiente. **NO** tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Samsca

Si deja de tomar Samsca, podría producir que vuelva a tener niveles de sodio bajos. Por lo tanto, sólo debe dejar de tomar Samsca si observa efectos secundarios que requieran atención médica urgente (ver sección 4) o si se lo indica su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Samsca puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Estos efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen a continuación:

- muy frecuentes: que afectan a más de 1 de cada 10 usuarios
- frecuentes: que afectan a entre 1 y 10 de cada 100 usuarios
- poco frecuentes: que afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 usuarios
- raros: que afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 usuarios
- muy raros: que afectan a menos de 1 de cada 10.000 usuarios
- desconocidos: con los datos disponibles no se puede calcular su frecuencia.

Si nota alguno de los siguientes efectos adversos, puede que necesite atención médica urgente. Deje de tomar Samsca y póngase en contacto inmediatamente con un médico o acuda al hospital más próximo si:

- tiene dificultad para orinar
- observa hinchazón de la cara, los labios o la lengua, prurito, erupción generalizada, respiración sibilante o falta de aliento.

Los efectos adversos que aparecieron en los estudios clínicos con Samsca fueron:

Muy frecuentes

- sed
- náuseas

Frecuentes

- sequedad de boca
- beber demasiada agua
- mayor necesidad de orinar o de orinar con más frecuencia
- pérdida de agua
- cansancio, debilidad general
- disminución del apetito
- estreñimiento
- mareos
- tensión arterial baja cuando se está de pie
- desmayos
- sangrado irregulares en zonas de la piel
- picor
- fiebre
- aumento de los niveles de sodio, potasio, creatinina, ácido úrico y azúcar en sangre
- disminución del nivel de azúcar en sangre

Poco frecuentes

- alteración del sentido del gusto
- erupción que produce picor

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE SAMSCA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Samsca después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD y en el blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Samsca

El principio activo es tolvaptán.

Samsca 15 mg comprimidos: cada comprimido contiene 15 mg de tolvaptán.

Samsca 30 mg comprimidos: cada comprimido contiene 30 mg de tolvaptán.

Los demás componentes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y laca de aluminio carmín índigo (E 132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Samsca 15 mg es un comprimido azul, triangular, convexo, con “OTSUKA” y “15” marcados por un lado.

Samsca 30 mg es un comprimido azul, redondo, convexo, con “OTSUKA” y “30” marcados por un lado.

El medicamento se suministra en un blister de dosis unitarias perforado de 10 x 1 comprimidos. Un envase de 10 comprimidos de Samsca contiene un blister de 10 comprimidos y un envase de 30 comprimidos de Samsca contiene 3 blísteres de 10 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1HU
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Brecon Pharmaceuticals Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tél/Tel: +441895 207 100

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel/ Tél: +441895 207 100

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Тел: +441895 207 100

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: + 441895 207 100

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Thλ: +441895 207 100

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical (UK) Ltd
Tel: +442087 424 300

Ísland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Sími: +441895 207 100

Italia

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Thλ: +441895 207 100

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +441895 207 100

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceutical (UK) Ltd
Tel: +442087 424 300

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

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