

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Samsca 15 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 15 mg de tolvaptano.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém aproximadamente 35 mg de lactose (como monohidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

Azuis, triangulares, ligeiramente convexos, gravados com “OTSUKA” e “15” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes adultos com hiponatremia secundária a síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SSIHA).

4.2 Posologia e modo de administração

Devido à necessidade de uma fase de titulação da dose com monitorização atenta do sódio sérico e do estado de volume (ver secção 4.4), o tratamento com Samsca deve ser iniciado no hospital.

Posologia

O tratamento com tolvaptano deve ser iniciado com uma dose de 15 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para um máximo de 60 mg uma vez ao dia, conforme o tolerado, para conseguir o nível pretendido de sódio sérico. Durante a titulação, o sódio sérico e a situação de volume dos doentes devem ser monitorizados (ver secção 4.4). Em caso de melhoria inadequada dos níveis de sódio, devem considerar-se outras opções de tratamento, seja em substituição ou em adição a tolvaptano. A utilização de tolvaptano em combinação com outras opções pode aumentar o risco de correção demasiado rápida do sódio sérico (ver secções 4.4 e 4.5). Para os doentes com aumento apropriado do sódio sérico, a doença subjacente e os níveis séricos de sódio devem ser monitorizados a intervalos regulares para avaliar a necessidade adicional de tratamento com tolvaptano. No contexto da hiponatremia, a duração do tratamento é determinada pela doença subjacente e pelo respetivo tratamento. Prevê-se que o tratamento com tolvaptano dure até que a doença subjacente seja adequadamente tratada ou até que hiponatremia deixe de constituir um problema clínico. Samsca não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

Doentes com compromisso renal

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

Tolvaptano não foi estudado em doentes com compromisso renal grave. A eficácia e segurança nesta população não se encontram bem estabelecidas.

Com base nos dados disponíveis, não é necessário o ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Doentes com compromisso hepático

Não está disponível informação para doentes com compromisso hepático grave (classe de Child Pugh C). Nestes doentes, a dosagem deve gerir-se com cuidado e devem monitorizar-se os eletrólitos e o estado do volume (ver secção 4.4). Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classes de Child-Pugh A e B).

População idosa

Não é necessário o ajuste da dose em doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de tolvaptano em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Samsca não é recomendado no grupo etário pediátrico.

Modo de administração

Via oral.

Administração de preferência de manhã, independentemente de ser ou não à refeição. Os comprimidos devem ser engolidos, sem mastigar, com um copo de água.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Anúria
- Depleção de volume
- Hiponatremia hipovolémica
- Hipernatremia
- Doentes que não conseguem ter perceção da sede
- Gravidez (ver secção 4.6)
- Aleitamento (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Necessidade urgente de aumentar o sódio sérico de forma aguda

Tolvaptano não foi estudado num contexto de necessidade urgente de aumentar o sódio sérico de forma aguda. Para estes doentes, deve considerar-se um tratamento alternativo.

Acesso a água

Tolvaptano pode causar reações adversas relacionadas com a perda de água, como sede, xerostomia e desidratação (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes devem ter acesso a água e devem ser capazes de beber quantidades suficientes de água. Se os doentes com restrição de fluidos forem tratados com tolvaptano, deve ter-se um cuidado adicional para garantir que os doentes não ficam demasiado desidratados.

Desidratação

O estado de volume deve ser monitorizado nos doentes a tomar tolvaptano porque o tratamento com tolvaptano pode resultar em desidratação intensa, o que constitui um fator de risco para a disfunção renal. Caso a desidratação se torne evidente, tome as medidas apropriadas, que podem incluir a necessidade de interromper ou reduzir a dose de tolvaptano e aumentar a ingestão de fluidos.

Obstrução do fluxo de excreção urinária

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

Equilíbrio de fluidos e eletrólitos

Deve monitorizar-se, em todos os doentes, o estado dos fluidos e eletrólitos, em particular nos doentes com compromisso renal e hepático. A administração de tolvaptano pode causar aumentos demasiado rápidos no sódio sérico (≥ 12 mmol/l por 24 horas, ver a seguir); por conseguinte, a monitorização do sódio sérico em todos os doentes deve começar antes das 4-6 horas após o início do tratamento.

Durante os primeiros 1-2 dias e até que a dose de tolvaptano esteja estabilizada, o estado do sódio sérico e do volume devem ser monitorizados pelo menos a cada 6 horas.

Correção demasiado rápida do sódio sérico

Os doentes com concentrações muito baixas de sódio sérico na situação basal poderão estar em maior risco de uma correção demasiado rápida do sódio sérico.

Uma correção demasiado rápida da hiponatremia (aumento ≥ 12 mmol/l/24 horas) pode causar uma desmielinização osmótica, resultando em disartria, mutismo, disfagia, letargia, alterações afetivas, quadriparesia espástica, convulsões, coma ou morte. Por conseguinte, após o início do tratamento, os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto ao estado do sódio sérico e do volume (ver acima).

Para minimizar o risco de uma correção demasiado rápida da hiponatremia, o aumento do sódio sérico deve ser inferior a 10-12 mmol/l/24 horas e inferior a 18 mmol/l/48 horas. Por conseguinte, aplicam-se mais limites de precaução durante a fase inicial do tratamento.

Se a correção de sódio ultrapassar os 6 mmol/l durante as primeiras 6 horas de administração ou 8 mmol/l durante as primeiras 6-12 horas, respetivamente, deve considerar-se a possibilidade de que a correção do sódio sérico possa ser demasiado rápida. Estes doentes devem ser monitorizados mais frequentemente no que respeita à sua concentração sérica de sódio e recomenda-se a administração de fluido hipotónico. Caso o sódio sérico aumente ≥ 12 mmol/l em 24 horas ou ≥ 18 mmol/l em 48 horas, deve interromper-se ou descontinuar-se o tratamento com tolvaptano após a administração de fluido hipotónico.

Nos doentes em risco mais elevado de síndromes de desmielinização, por exemplo os doentes com hipoxia, alcoolismo ou malnutrição, a taxa apropriada de correção do sódio poderá ser mais baixa do que nos doentes sem fatores de risco; estes doentes devem ser geridos muito cuidadosamente.

Os doentes que receberam outro tratamento para a hiponatremia ou medicamentos que aumentam a concentração sérica de sódio (ver secção 4.5) antes do início do tratamento com Samsca devem ser geridos muito cuidadosamente. Estes doentes podem encontrar-se em risco mais elevado de desenvolverem uma correção rápida do sódio sérico durante os primeiros 1-2 dias do tratamento, devido a potenciais efeitos aditivos.

Não se recomenda a coadministração de Samsca com outros tratamentos para a hiponatremia e com medicamentos que aumentem a concentração de sódio sérico durante o tratamento inicial ou para outros doentes com concentrações muito baixas de sódio sérico na situação basal (ver secção 4.5).

Diabetes mellitus

Os doentes diabéticos com uma concentração elevada de glicose (p. ex., acima de 300 mg/dl) podem apresentar pseudo-hiponatremia. Este quadro clínico deve excluir-se antes e durante o tratamento com tolvaptano. Tolvaptano pode causar hiperglicemia (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes diabéticos tratados com tolvaptano devem ser controlados com cuidado. Isto aplica-se particularmente a doentes com diabetes de tipo II inadequadamente controlada.

Hepatotoxicidade

Observaram-se lesões hepáticas induzidas pelo medicamento em ensaios clínicos de investigação de uma potencial indicação diferente (doença renal policística autossómica dominante) com o uso a longo prazo de tolvaptano a doses mais elevadas do que para a indicação aprovada (ver secção 4.8). Nestes ensaios clínicos observaram-se aumentos clinicamente significativos (superiores a 3 x o Limite Superior do Normal) da alanina aminotransferase sérica (ALT), juntamente com aumentos clinicamente significativos (superiores a 2 x o Limite Superior do Normal) da bilirrubina sérica total em 3 doentes tratados com tolvaptano. Além disso observou-se uma incidência aumentada de aumentos significativos de ALT em doentes tratados com tolvaptano [4,4% (42/958)] em comparação com os doentes a receber placebo [1,0% (5/484)]. Observou-se um aumento ($> 3xULN$) da aspartato

aminotransferase (AST) sérica em 3,1% (30/958) dos doentes a tomar tolvaptano e em 0,8% (4/484) dos doentes a tomar placebo. A maior parte das alterações nas enzimas hepáticas observaram-se durante os primeiros 18 meses de tratamento. Os aumentos melhoraram gradualmente após a descontinuação de tolvaptano. Estes resultados podem sugerir que tolvaptano tem o potencial de causar lesões hepáticas irreversíveis e potencialmente fatais.

Devem realizar-se prontamente testes à função hepática em doentes a tomar tolvaptano que relatem sintomas que possam indicar lesão hepática, incluindo fadiga, anorexia, desconforto urina escura ou icterícia. Caso haja suspeita de lesão hepática, tolvaptano deve descontinuar-se prontamente, instituir-se tratamento apropriado e fazerem-se exames complementares de diagnóstico para determinar a causa provável. Tolvaptano não deve ser iniciado nos doentes a menos que se estabeleça definitivamente que a causa para a lesão hepática observada não está relacionada com o tratamento com tolvaptano.

Anafilaxia

Na experiência pós-comercialização, a anafilaxia (incluindo o choque anafilático e a erupção cutânea generalizada) foi notificada muito raramente após a administração de Samsca. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Em caso de ocorrência de reação anafilática ou de outras reações alérgicas graves, a administração de Samsca deve ser imediatamente descontinuada e a terapia apropriada iniciada.

Intolerância à lactose e à galactose

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Coadministração com outros tratamentos para a hiponatremia e com medicamentos que aumentam a concentração sérica de sódio

Não há experiência de ensaios clínicos controlados com o uso concomitante de Samsca e outros tratamentos para a hiponatremia, como por exemplo soro fisiológico hipertónico, formulações orais de sódio e medicamentos que aumentem a concentração sérica de sódio. Os medicamentos com elevado conteúdo em sódio, como por exemplo preparações analgésicas efervescentes e certos tratamentos para a dispepsia que contêm sódio, também podem aumentar a concentração sérica de sódio. O uso concomitante de Samsca com outros tratamentos para a hiponatremia ou com outros medicamentos que aumentem a concentração sérica de sódio pode resultar num risco mais elevado de desenvolver uma rápida correção do sódio sérico (ver secção 4.4) e, por conseguinte, não é recomendado durante o tratamento inicial ou para outros doentes com concentrações muito baixas de sódio sérico na situação basal em que a correção rápida pode representar um risco de desmielinização osmótica (ver secção 4.4).

Inibidores de CYP3A4

As concentrações plasmáticas de tolvaptano aumentaram em até 5,4 vezes a área sob a curva tempo-concentração (AUC) após a administração de inibidores fortes de CYP3A4. Deve ter-se cautela ao coadministrar inibidores de CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, antibióticos macrólidos, diltiazem) com tolvaptano (ver secção 4.4).

A coadministração de sumo de toranja e tolvaptano resultou num aumento de 1,8 vezes na exposição a tolvaptano. Os doentes a tomar tolvaptano devem evitar ingerir sumo de toranja.

Indutores de CYP3A4

As concentrações plasmáticas de tolvaptano diminuíram em até 87% (AUC) após a administração de indutores de CYP3A4. Deve ter-se cautela ao coadministrar indutores de CYP3A4 (p. ex., rifampicina, barbitúricos) com tolvaptano.

Substratos de CYP3A4

Em indivíduos saudáveis, tolvaptano, um substrato de CYP3A4, não teve efeito sobre as concentrações plasmáticas de alguns outros substratos de CYP3A4 (p. ex., varfarina ou amioradona). Tolvaptano aumentou os níveis plasmáticos da lovastatina em 1,3 a 1,5 vezes. Ainda que este aumento não tenha relevância clínica, indica que tolvaptano pode potencialmente aumentar a exposição a substratos de CYP3A4.

Diuréticos

Ainda que não pareça haver um efeito sinérgico ou aditivo do uso concomitante de tolvaptano com diuréticos da ansa e tiazidas, cada classe de agentes tem o potencial de levar a desidratação intensa, o que constitui um fator de risco para a disfunção renal. Se a desidratação ou disfunção renal se tornarem evidentes, tome as medidas apropriadas, que podem incluir a necessidade de interromper ou reduzir as doses de tolvaptano e/ou de diuréticos, aumentar a ingestão de fluidos, avaliar e abordar outras causas de disfunção renal ou de desidratação.

Digoxina

As concentrações da digoxina no estado estacionário foram aumentadas (aumento de 1,3 vezes na concentração plasmática máxima observada [$C_{máx}$] e aumento de 1,2 vezes na área sob a curva da concentração plasmática vs. tempo ao longo do intervalo de dosagem [AUC_{τ}]) quando esta foi coadministrada com doses múltiplas de tolvaptano 60 mg uma vez ao dia. Os doentes a tomarem digoxina devem, por conseguinte, ser avaliados quanto a efeitos excessivos da digoxina quando tratados com tolvaptano.

Coadministração com análogos da vasopressina

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de tolvaptano em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Samsca não pode ser utilizado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com tolvaptano.

Amamentação

Desconhece-se se tolvaptano é excretado no leite materno em seres humanos. Estudos em ratos mostraram excreção de tolvaptano no leite materno.

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Samsca é contraindicado durante o aleitamento (ver secção 4.3).

Fertilidade

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

O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) relativo aos efeitos sobre a reprodução nas fêmeas (100 mg/kg/dia) foi cerca de 16 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m².

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Samsca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, ao conduzir veículos ou utilizar máquinas deve ter-se em consideração que poderão ocorrer ocasionalmente tonturas, astenia ou síncope.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de reações adversas para tolvaptano baseia-se numa base de dados de ensaios clínicos realizados com 3294 doentes tratados com tolvaptano e é consistente com a farmacologia da substância ativa. As reações adversas farmacodinamicamente previsíveis e notificadas com maior frequência são a sede, xerostomia e polaquiúria, que ocorrem em cerca de 18%, 9% e 6% dos doentes.

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas correspondem a muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário				choque anafilático, erupção cutânea generalizada
Doenças do metabolismo e da nutrição		polidipsia, desidratação, hipercaliemia, hiperglicemia, redução do apetite		
Doenças do sistema nervoso			disgeusia	
Vasculopatias		hipotensão ortostática		
Doenças gastrointestinais	náuseas	obstipação, boca seca		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		equimose, prurido		
Doenças renais e urinárias		polaquiúria, poliúria	compromisso renal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	sede	astenia, pirexia		
Exames complementares de diagnóstico		aumento da creatinina sérica		

Classes de sistemas de órgãos	Frequência			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Procedimentos cirúrgicos e médicos		correção rápida da hiponatremia, levando por vezes a sintomas neurológicos		

Em ensaios clínicos que investigaram outras indicações observaram-se os seguintes efeitos indesejáveis: Frequentes: aumento da alanina aminotransferase (ver secção 4.4), aumento da aspartato aminotransferase (ver secção 4.4), hipernatremia, hipoglicemia, hiperuricemia, síncope, tonturas, cefaleia, mal-estar, diarreia, hematúria.

Pouco frequentes: aumento da bilirrubina (ver secção 4.4), exantema prurítico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Doses únicas até 480 mg e doses múltiplas até 300 mg por dia durante 5 dias foram bem toleradas em ensaios clínicos em voluntários saudáveis.

A dose letal mediana (LD₅₀) oral de tolvaptano em ratos e cães é > 2000 mg/kg. Não se observou mortalidade em ratos ou cães após doses orais únicas de 2000 mg/kg (dose máxima aceitável). Uma dose oral única de 2000 mg/kg foi letal em ratinhos e os sintomas de toxicidade em ratinhos afetados incluíram atividade locomotora diminuída, andar cambaleante, tremor e hipotermia.

Prevê-se aquarese (depurção de água livre) profusa e prolongada. Tem de manter-se uma ingestão adequada de fluidos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Tolvaptano é um antagonista seletivo do recetor V₂ da vasopressina com afinidade para o recetor V₂ superior à afinidade da vasopressina arginina natural. Quando administradas por via oral, as doses de 15 a 60 mg de tolvaptano provocam um aumento na excreção urinária que resulta em aumento da aquarese, diminuição da osmolalidade da urina e aumento das concentrações séricas de sódio. A excreção urinária de sódio e potássio não é significativamente afetada. Os metabolitos de tolvaptano não parecem ter atividade farmacológica relevante quando administrado em concentrações clínicas em seres humanos.

A administração oral de doses de 15 a 120 mg de tolvaptano produziu um aumento significativo na taxa de excreção de urina nas 2 horas após a administração. O aumento no volume de urina em 24 horas foi dependente da dose. Após doses orais únicas de 15 a 60 mg, as taxas de excreção de urina regressaram aos níveis basais após 24 horas. Foi excretada uma média de 7 litros ao longo de 0 a 12 horas, independentemente da dose. Doses acentuadamente mais elevadas de tolvaptano originam

respostas mais prolongadas sem afetar a magnitude da excreção, dado que estão presentes concentrações ativas de tolvaptano por períodos mais prolongados.

Hiponatremia

Em 2 ensaios clínicos principais, com dupla ocultação, controlados com placebo, um total de 424 doentes com hiponatremia eurolémica ou hipervolémica (sódio sérico < 135 mEq/l) devido a uma diversidade de causas subjacentes (compromisso cardíaco, cirrose hepática, SSIHA e outros) foram tratados durante 30 dias com tolvaptano (n = 216) ou placebo (n = 208) com uma dose inicial de 15 mg/dia. A dose podia ser aumentada para 30 e 60 mg/dia dependendo da resposta, utilizando um esquema de titulação de 3 dias. A concentração média de sódio sérico aquando da entrada no ensaio foi de 129 mEq/l (intervalo de 114 - 136).

O parâmetro primário de avaliação para estes ensaios foi a AUC diária média para a alteração do sódio sérico desde a situação basal até ao dia 4 e desde a situação basal até ao dia 30. Tolvaptano foi superior ao placebo (p < 0,0001) para ambos os períodos em ambos os estudos. Este efeito foi observado em todos os doentes, os subconjuntos grave (sódio sérico: < 130 mEq/l) e ligeiro (sódio sérico: 130 - < 135 mEq/l) e para todos os subconjuntos de etiologia de doença (p. ex., compromisso cardíaco, cirrose, SSIHA/outras). Aos 7 dias após descontinuar o tratamento, os valores de sódio diminuíram para os valores dos doentes tratados com placebo.

Após 3 dias de tratamento, a análise conjunta dos dois ensaios revelou que cinco vezes mais doentes a tomar tolvaptano do que os doentes a tomar placebo atingiram a normalização das concentrações séricas de sódio (49% vs. 11%). Este efeito continuou até ao dia 30, quando mais doentes a tomar tolvaptano do que doentes a tomar placebo ainda apresentavam concentrações normais (60% vs. 27%). Estas respostas foram observadas nos doentes independentemente da doença subjacente. Os resultados do estado de saúde autoavaliado utilizando o Questionário de Saúde SF-12 para os valores mentais mostraram melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes para o tratamento com tolvaptano em comparação com placebo.

Os dados de segurança e eficácia a longo prazo de tolvaptano foram avaliados durante até 106 semanas num ensaio clínico em doentes (com qualquer etiologia) que tinham anteriormente concluído um dos ensaios principais de hiponatremia. Um total de 111 doentes iniciou tratamento com tolvaptano num ensaio aberto, de prolongamento, independentemente da sua aleatorização anterior. Observaram-se melhorias nos níveis de sódio sérico logo ao primeiro dia após a administração, que continuaram durante as avaliações durante o tratamento até à semana 106. Quando o tratamento foi descontinuado, as concentrações séricas de sódio diminuíram até valores próximos da situação basal, independentemente do restabelecimento da terapêutica padrão de cuidados.

Dados clínicos de ensaios em outras populações de doentes

EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*, estudo da eficácia do antagonismo da vasopressina no resultado do compromisso cardíaco com Tolvaptano) foi um ensaio clínico de resultados a longo prazo, com dupla ocultação, controlado, em doentes hospitalizados com compromisso cardíaco em agravamento e sinais e sintomas de sobrecarga de volume. No ensaio de resultados a longo prazo, um total de 2072 doentes tomou 30 mg de tolvaptano com o padrão de cuidados e 2061 tomaram placebo com o padrão de cuidados. O objetivo primário do estudo consistiu em comparar os efeitos de tolvaptano + padrão de cuidados com os de placebo + padrão de cuidados sobre o tempo até à mortalidade em geral e sobre o tempo até à primeira ocorrência de mortalidade por causas cardiovasculares (CV) ou hospitalização devido a compromisso cardíaco. O tratamento com tolvaptano não teve efeito estatisticamente significativo, favorável ou desfavorável, na sobrevivência global ou no parâmetro de avaliação combinada de mortalidade CV ou hospitalização devido a compromisso cardíaco e não forneceu evidências convincentes de benefícios clinicamente significativos.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Samsca em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de hiponatremia dilucional (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após a administração oral, tolvaptano é rapidamente absorvido, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem cerca de 2 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta de tolvaptano é de cerca de 56%. A coadministração com alimentos não tem efeito sobre as concentrações plasmáticas. Após doses orais únicas ≥ 300 mg, as concentrações plasmáticas máximas pareceram atingir uma plataforma, possivelmente devido à saturação da absorção. A semivida de eliminação terminal é de cerca de 8 horas e as concentrações no estado estacionário para tolvaptano são obtidas após a primeira dose. Tolvaptano tem uma ligação reversível (98%) às proteínas plasmáticas.

Biotransformação e eliminação

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

Linearidade

Tolvaptano apresenta farmacocinética linear para doses de 15 a 60 mg.

Farmacocinética em populações especiais

A depuração de tolvaptano não é significativamente afetada pela idade.

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

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

Numa análise da farmacocinética da população para doentes com compromisso cardíaco, as concentrações de tolvaptano nos doentes com compromisso ligeiro (depuração da creatinina [C_{cr}] 50 a 80 ml/min) ou moderado (C_{cr} 20 a 50 ml/min) da função renal não foram significativamente diferentes das concentrações de tolvaptano nos doentes com função renal normal (C_{cr} 80 a 150 ml/min). A eficácia e segurança de tolvaptano nos doentes com depuração de creatinina <10 ml/min não foram avaliadas e, portanto, desconhecem-se.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Foi notada teratogenicidade em coelhos aos quais foram administrados 1000 mg/kg/dia (15 vezes a exposição à dose recomendada para o ser humano com base na AUC). Não se observaram efeitos teratogénicos em coelhos a 300 mg/kg/dia (cerca de 2,5 a 5,3 vezes a exposição em seres humanos na dose recomendada, com base na AUC).

Num estudo peri- e pós-natal em ratos observaram-se ossificação retardada e peso corporal reduzido nas crias com a dose elevada de 1000 mg/kg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Laca de alumínio de indigotina (E 132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 x 1 comprimidos em blisters destacáveis de dose unitária em PVC/alumínio perfurados.
30 x 1 comprimidos em blisters destacáveis de dose unitária em PVC/alumínio perfurados.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Reino Unido

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

EU/1/09/539/001-002

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

Data da primeira autorização: 03/08/2009

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Samsca 30 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 30 mg de tolvaptano.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém aproximadamente 70 mg de lactose (como monohidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

Azuis, redondos, ligeiramente convexos, gravados com “OTSUKA” e “30” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes adultos com hiponatremia secundária a síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SSIHA).

4.2 Posologia e modo de administração

Devido à necessidade de uma fase de titulação da dose com monitorização atenta do sódio sérico e do estado de volume (ver secção 4.4), o tratamento com Samsca deve ser iniciado no hospital.

Posologia

O tratamento com tolvaptano deve ser iniciado com uma dose de 15 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para um máximo de 60 mg uma vez ao dia, conforme o tolerado, para conseguir o nível pretendido de sódio sérico. Durante a titulação, o sódio sérico e a situação de volume dos doentes devem ser monitorizados (ver secção 4.4). Em caso de melhoria inadequada dos níveis de sódio, devem considerar-se outras opções de tratamento, seja em substituição ou em adição a tolvaptano. A utilização de tolvaptano em combinação com outras opções pode aumentar o risco de correção demasiado rápida do sódio sérico (ver secções 4.4 e 4.5). Para os doentes com aumento apropriado do sódio sérico, a doença subjacente e os níveis séricos de sódio devem ser monitorizados a intervalos regulares para avaliar a necessidade adicional de tratamento com tolvaptano. No contexto da hiponatremia, a duração do tratamento é determinada pela doença subjacente e pelo respetivo tratamento. Prevê-se que o tratamento com tolvaptano dure até que a doença subjacente seja adequadamente tratada ou até que hiponatremia deixe de constituir um problema clínico. Samsca não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

Doentes com compromisso renal

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

Tolvaptano não foi estudado em doentes com compromisso renal grave. A eficácia e segurança nesta população não se encontram bem estabelecidas.

Com base nos dados disponíveis, não é necessário o ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

Doentes com compromisso hepático

Não está disponível informação para doentes com compromisso hepático grave (classe de Child Pugh C). Nestes doentes, a dosagem deve gerir-se com cuidado e devem monitorizar-se os eletrólitos e o estado do volume (ver secção 4.4). Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classes de Child-Pugh A e B).

População idosa

Não é necessário o ajuste da dose em doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de tolvaptano em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Samsca não é recomendado no grupo etário pediátrico.

Modo de administração

Via oral.

Administração de preferência de manhã, independentemente de ser ou não à refeição. Os comprimidos devem ser engolidos, sem mastigar, com um copo de água.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Anúria
- Depleção de volume
- Hiponatremia hipovolémica
- Hipernatremia
- Doentes que não conseguem ter perceção da sede
- Gravidez (ver secção 4.6)
- Aleitamento (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Necessidade urgente de aumentar o sódio sérico de forma aguda

Tolvaptano não foi estudado num contexto de necessidade urgente de aumentar o sódio sérico de forma aguda. Para estes doentes, deve considerar-se um tratamento alternativo.

Acesso a água

Tolvaptano pode causar reações adversas relacionadas com a perda de água, como sede, xerostomia e desidratação (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes devem ter acesso a água e devem ser capazes de beber quantidades suficientes de água. Se os doentes com restrição de fluidos forem tratados com tolvaptano, deve ter-se um cuidado adicional para garantir que os doentes não ficam demasiado desidratados.

Desidratação

O estado de volume deve ser monitorizado nos doentes a tomar tolvaptano porque o tratamento com tolvaptano pode resultar em desidratação intensa, o que constitui um fator de risco para a disfunção renal. Caso a desidratação se torne evidente, tome as medidas apropriadas, que podem incluir a necessidade de interromper ou reduzir a dose de tolvaptano e aumentar a ingestão de fluidos.

Obstrução do fluxo de excreção urinária

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

Equilíbrio de fluidos e eletrólitos

Deve monitorizar-se, em todos os doentes, o estado dos fluidos e eletrólitos, em particular nos doentes com compromisso renal e hepático. A administração de tolvaptano pode causar aumentos demasiado rápidos no sódio sérico (≥ 12 mmol/l por 24 horas, ver a seguir); por conseguinte, a monitorização do sódio sérico em todos os doentes deve começar antes das 4-6 horas após o início do tratamento.

Durante os primeiros 1-2 dias e até que a dose de tolvaptano esteja estabilizada, o estado do sódio sérico e do volume devem ser monitorizados pelo menos a cada 6 horas.

Correção demasiado rápida do sódio sérico

Os doentes com concentrações muito baixas de sódio sérico na situação basal poderão estar em maior risco de uma correção demasiado rápida do sódio sérico.

Uma correção demasiado rápida da hiponatremia (aumento ≥ 12 mmol/l/24 horas) pode causar uma desmielinização osmótica, resultando em disartria, mutismo, disfagia, letargia, alterações afetivas, quadriparesia espástica, convulsões, coma ou morte. Por conseguinte, após o início do tratamento, os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto ao estado do sódio sérico e do volume (ver acima).

Para minimizar o risco de uma correção demasiado rápida da hiponatremia, o aumento do sódio sérico deve ser inferior a 10-12 mmol/l/24 horas e inferior a 18 mmol/l/48 horas. Por conseguinte, aplicam-se mais limites de precaução durante a fase inicial do tratamento.

Se a correção de sódio ultrapassar os 6 mmol/l durante as primeiras 6 horas de administração ou 8 mmol/l durante as primeiras 6-12 horas, respetivamente, deve considerar-se a possibilidade de que a correção do sódio sérico possa ser demasiado rápida. Estes doentes devem ser monitorizados mais frequentemente no que respeita à sua concentração sérica de sódio e recomenda-se a administração de fluido hipotónico. Caso o sódio sérico aumente ≥ 12 mmol/l em 24 horas ou ≥ 18 mmol/l em 48 horas, deve interromper-se ou descontinuar-se o tratamento com tolvaptano após a administração de fluido hipotónico.

Nos doentes em risco mais elevado de síndromes de desmielinização, por exemplo os doentes com hipoxia, alcoolismo ou malnutrição, a taxa apropriada de correção do sódio poderá ser mais baixa do que nos doentes sem fatores de risco; estes doentes devem ser geridos muito cuidadosamente.

Os doentes que receberam outro tratamento para a hiponatremia ou medicamentos que aumentam a concentração sérica de sódio (ver secção 4.5) antes do início do tratamento com Samsca devem ser geridos muito cuidadosamente. Estes doentes podem encontrar-se em risco mais elevado de desenvolverem uma correção rápida do sódio sérico durante os primeiros 1-2 dias do tratamento, devido a potenciais efeitos aditivos.

Não se recomenda a coadministração de Samsca com outros tratamentos para a hiponatremia e com medicamentos que aumentem a concentração de sódio sérico durante o tratamento inicial ou para outros doentes com concentrações muito baixas de sódio sérico na situação basal (ver secção 4.5).

Diabetes mellitus

Os doentes diabéticos com uma concentração elevada de glicose (p. ex., acima de 300 mg/dl) podem apresentar pseudo-hiponatremia. Este quadro clínico deve excluir-se antes e durante o tratamento com tolvaptano. Tolvaptano pode causar hiperglicemia (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes diabéticos tratados com tolvaptano devem ser controlados com cuidado. Isto aplica-se particularmente a doentes com diabetes de tipo II inadequadamente controlada.

Hepatotoxicidade

Observaram-se lesões hepáticas induzidas pelo medicamento em ensaios clínicos de investigação de uma potencial indicação diferente (doença renal policística autossómica dominante) com o uso a longo prazo de tolvaptano a doses mais elevadas do que para a indicação aprovada (ver secção 4.8). Nestes ensaios clínicos observaram-se aumentos clinicamente significativos (superiores a 3 x o Limite Superior do Normal) da alanina aminotransferase sérica (ALT), juntamente com aumentos clinicamente significativos (superiores a 2 x o Limite Superior do Normal) da bilirrubina sérica total em 3 doentes tratados com tolvaptano. Além disso observou-se uma incidência aumentada de aumentos significativos de ALT em doentes tratados com tolvaptano [4,4% (42/958)] em comparação com os doentes a receber placebo [1,0% (5/484)]. Observou-se um aumento ($> 3xULN$) da aspartato

aminotransferase (AST) sérica em 3,1% (30/958) dos doentes a tomar tolvaptano e em 0,8% (4/484) dos doentes a tomar placebo. A maior parte das alterações nas enzimas hepáticas observaram-se durante os primeiros 18 meses de tratamento. Os aumentos melhoraram gradualmente após a descontinuação de tolvaptano. Estes resultados podem sugerir que tolvaptano tem o potencial de causar lesões hepáticas irreversíveis e potencialmente fatais.

Devem realizar-se prontamente testes à função hepática em doentes a tomar tolvaptano que relatem sintomas que possam indicar lesão hepática, incluindo fadiga, anorexia, desconforto urina escura ou icterícia. Caso haja suspeita de lesão hepática, tolvaptano deve descontinuar-se prontamente, instituir-se tratamento apropriado e fazerem-se exames complementares de diagnóstico para determinar a causa provável. Tolvaptano não deve ser iniciado nos doentes a menos que se estabeleça definitivamente que a causa para a lesão hepática observada não está relacionada com o tratamento com tolvaptano.

Anafilaxia

Na experiência pós-comercialização, a anafilaxia (incluindo o choque anafilático e a erupção cutânea generalizada) foi notificada muito raramente após a administração de Samsca. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Em caso de ocorrência de reação anafilática ou de outras reações alérgicas graves, a administração de Samsca deve ser imediatamente descontinuada e a terapia apropriada iniciada.

Intolerância à lactose e à galactose

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Coadministração com outros tratamentos para a hiponatremia e com medicamentos que aumentam a concentração sérica de sódio

Não há experiência de ensaios clínicos controlados com o uso concomitante de Samsca e outros tratamentos para a hiponatremia, como por exemplo soro fisiológico hipertónico, formulações orais de sódio e medicamentos que aumentem a concentração sérica de sódio. Os medicamentos com elevado conteúdo em sódio, como por exemplo preparações analgésicas efervescentes e certos tratamentos para a dispepsia que contêm sódio, também podem aumentar a concentração sérica de sódio. O uso concomitante de Samsca com outros tratamentos para a hiponatremia ou com outros medicamentos que aumentem a concentração sérica de sódio pode resultar num risco mais elevado de desenvolver uma rápida correção do sódio sérico (ver secção 4.4) e, por conseguinte, não é recomendado durante o tratamento inicial ou para outros doentes com concentrações muito baixas de sódio sérico na situação basal em que a correção rápida pode representar um risco de desmielinização osmótica (ver secção 4.4).

Inibidores de CYP3A4

As concentrações plasmáticas de tolvaptano aumentaram em até 5,4 vezes a área sob a curva tempo-concentração (AUC) após a administração de inibidores fortes de CYP3A4. Deve ter-se cautela ao coadministrar inibidores de CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, antibióticos macrólidos, diltiazem) com tolvaptano (ver secção 4.4).

A coadministração de sumo de toranja e tolvaptano resultou num aumento de 1,8 vezes na exposição a tolvaptano. Os doentes a tomar tolvaptano devem evitar ingerir sumo de toranja.

Indutores de CYP3A4

As concentrações plasmáticas de tolvaptano diminuíram em até 87% (AUC) após a administração de indutores de CYP3A4. Deve ter-se cautela ao coadministrar indutores de CYP3A4 (p. ex., rifampicina, barbitúricos) com tolvaptano.

Substratos de CYP3A4

Em indivíduos saudáveis, tolvaptano, um substrato de CYP3A4, não teve efeito sobre as concentrações plasmáticas de alguns outros substratos de CYP3A4 (p. ex., varfarina ou amioradona). Tolvaptano aumentou os níveis plasmáticos da lovastatina em 1,3 a 1,5 vezes. Ainda que este aumento não tenha relevância clínica, indica que tolvaptano pode potencialmente aumentar a exposição a substratos de CYP3A4.

Diuréticos

Ainda que não pareça haver um efeito sinérgico ou aditivo do uso concomitante de tolvaptano com diuréticos da ansa e tiazidas, cada classe de agentes tem o potencial de levar a desidratação intensa, o que constitui um fator de risco para a disfunção renal. Se a desidratação ou disfunção renal se tornarem evidentes, tome as medidas apropriadas, que podem incluir a necessidade de interromper ou reduzir as doses de tolvaptano e/ou de diuréticos, aumentar a ingestão de fluidos, avaliar e abordar outras causas de disfunção renal ou de desidratação.

Digoxina

As concentrações da digoxina no estado estacionário foram aumentadas (aumento de 1,3 vezes na concentração plasmática máxima observada [$C_{máx}$] e aumento de 1,2 vezes na área sob a curva da concentração plasmática vs. tempo ao longo do intervalo de dosagem [AUC_{τ}]) quando esta foi coadministrada com doses múltiplas de tolvaptano 60 mg uma vez ao dia. Os doentes a tomarem digoxina devem, por conseguinte, ser avaliados quanto a efeitos excessivos da digoxina quando tratados com tolvaptano.

Coadministração com análogos da vasopressina

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de tolvaptano em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Samsca não pode ser utilizado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com tolvaptano.

Amamentação

Desconhece-se se tolvaptano é excretado no leite materno em seres humanos. Estudos em ratos mostraram excreção de tolvaptano no leite materno.

Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Samsca é contraindicado durante o aleitamento (ver secção 4.3).

Fertilidade

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

O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) relativo aos efeitos sobre a reprodução nas fêmeas (100 mg/kg/dia) foi cerca de 16 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m².

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Samsca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, ao conduzir veículos ou utilizar máquinas deve ter-se em consideração que poderão ocorrer ocasionalmente tonturas, astenia ou síncope.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de reações adversas para tolvaptano baseia-se numa base de dados de ensaios clínicos realizados com 3294 doentes tratados com tolvaptano e é consistente com a farmacologia da substância ativa. As reações adversas farmacodinamicamente previsíveis e notificadas com maior frequência são a sede, xerostomia e polaquiúria, que ocorrem em cerca de 18%, 9% e 6% dos doentes.

Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas correspondem a muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ ao $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecidas (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário				choque anafilático, erupção cutânea generalizada
Doenças do metabolismo e da nutrição		polidipsia, desidratação, hipercaliemia, hiperglicemia, redução do apetite		
Doenças do sistema nervoso			disgeusia	
Vasculopatias		hipotensão ortostática		
Doenças gastrointestinais	náuseas	obstipação, boca seca		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		equimose, prurido		
Doenças renais e urinárias		polaquiúria, poliúria	compromisso renal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	sede	astenia, pirexia		
Exames complementares de diagnóstico		aumento da creatinina sérica		

Classes de sistemas de órgãos	Frequência			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Procedimentos cirúrgicos e médicos		correção rápida da hiponatremia, levando por vezes a sintomas neurológicos		

Em ensaios clínicos que investigaram outras indicações observaram-se os seguintes efeitos indesejáveis: Frequentes: aumento da alanina aminotransferase (ver secção 4.4), aumento da aspartato aminotransferase (ver secção 4.4), hipernatremia, hipoglicemia, hiperuricemia, síncope, tonturas, cefaleia, mal-estar, diarreia, hematúria.

Pouco frequentes: aumento da bilirrubina (ver secção 4.4) exantema prurítico.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Doses únicas até 480 mg e doses múltiplas até 300 mg por dia durante 5 dias foram bem toleradas em ensaios clínicos em voluntários saudáveis.

A dose letal mediana (LD₅₀) oral de tolvaptano em ratos e cães é > 2000 mg/kg. Não se observou mortalidade em ratos ou cães após doses orais únicas de 2000 mg/kg (dose máxima aceitável). Uma dose oral única de 2000 mg/kg foi letal em ratinhos e os sintomas de toxicidade em ratinhos afetados incluíram atividade locomotora diminuída, andar cambaleante, tremor e hipotermia.

Prevê-se aquarese (depurção de água livre) profusa e prolongada. Tem de manter-se uma ingestão adequada de fluidos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Tolvaptano é um antagonista seletivo do recetor V₂ da vasopressina com afinidade para o recetor V₂ superior à afinidade da vasopressina arginina natural. Quando administradas por via oral, as doses de 15 a 60 mg de tolvaptano provocam um aumento na excreção urinária que resulta em aumento da aquarese, diminuição da osmolalidade da urina e aumento das concentrações séricas de sódio. A excreção urinária de sódio e potássio não é significativamente afetada. Os metabolitos de tolvaptano não parecem ter atividade farmacológica relevante quando administrado em concentrações clínicas em seres humanos.

A administração oral de doses de 15 a 120 mg de tolvaptano produziu um aumento significativo na taxa de excreção de urina nas 2 horas após a administração. O aumento no volume de urina em 24 horas foi dependente da dose. Após doses orais únicas de 15 a 60 mg, as taxas de excreção de urina regressaram aos níveis basais após 24 horas. Foi excretada uma média de 7 litros ao longo de 0 a 12 horas, independentemente da dose. Doses acentuadamente mais elevadas de tolvaptano originam

respostas mais prolongadas sem afetar a magnitude da excreção, dado que estão presentes concentrações ativas de tolvaptano por períodos mais prolongados.

Hiponatremia

Em 2 ensaios clínicos principais, com dupla ocultação, controlados com placebo, um total de 424 doentes com hiponatremia eurolémica ou hipervolémica (sódio sérico < 135 mEq/l) devido a uma diversidade de causas subjacentes (compromisso cardíaco, cirrose hepática, SSIHA e outros) foram tratados durante 30 dias com tolvaptano (n = 216) ou placebo (n = 208) com uma dose inicial de 15 mg/dia. A dose podia ser aumentada para 30 e 60 mg/dia dependendo da resposta, utilizando um esquema de titulação de 3 dias. A concentração média de sódio sérico aquando da entrada no ensaio foi de 129 mEq/l (intervalo de 114 - 136).

O parâmetro primário de avaliação para estes ensaios foi a AUC diária média para a alteração do sódio sérico desde a situação basal até ao dia 4 e desde a situação basal até ao dia 30. Tolvaptano foi superior ao placebo (p < 0,0001) para ambos os períodos em ambos os estudos. Este efeito foi observado em todos os doentes, os subconjuntos grave (sódio sérico: < 130 mEq/l) e ligeiro (sódio sérico: 130 - < 135 mEq/l) e para todos os subconjuntos de etiologia de doença (p. ex., compromisso cardíaco, cirrose, SSIHA/outras). Aos 7 dias após descontinuar o tratamento, os valores de sódio diminuíram para os valores dos doentes tratados com placebo.

Após 3 dias de tratamento, a análise conjunta dos dois ensaios revelou que cinco vezes mais doentes a tomar tolvaptano do que os doentes a tomar placebo atingiram a normalização das concentrações séricas de sódio (49% vs. 11%). Este efeito continuou até ao dia 30, quando mais doentes a tomar tolvaptano do que doentes a tomar placebo ainda apresentavam concentrações normais (60% vs. 27%). Estas respostas foram observadas nos doentes independentemente da doença subjacente. Os resultados do estado de saúde autoavaliado utilizando o Questionário de Saúde SF-12 para os valores mentais mostraram melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes para o tratamento com tolvaptano em comparação com placebo.

Os dados de segurança e eficácia a longo prazo de tolvaptano foram avaliados durante até 106 semanas num ensaio clínico em doentes (com qualquer etiologia) que tinham anteriormente concluído um dos ensaios principais de hiponatremia. Um total de 111 doentes iniciou tratamento com tolvaptano num ensaio aberto, de prolongamento, independentemente da sua aleatorização anterior. Observaram-se melhorias nos níveis de sódio sérico logo ao primeiro dia após a administração, que continuaram durante as avaliações durante o tratamento até à semana 106. Quando o tratamento foi descontinuado, as concentrações séricas de sódio diminuíram até valores próximos da situação basal, independentemente do restabelecimento da terapêutica padrão de cuidados.

Dados clínicos de ensaios em outras populações de doentes

EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*, estudo da eficácia do antagonismo da vasopressina no resultado do compromisso cardíaco com Tolvaptano) foi um ensaio clínico de resultados a longo prazo, com dupla ocultação, controlado, em doentes hospitalizados com compromisso cardíaco em agravamento e sinais e sintomas de sobrecarga de volume. No ensaio de resultados a longo prazo, um total de 2072 doentes tomou 30 mg de tolvaptano com o padrão de cuidados e 2061 tomaram placebo com o padrão de cuidados. O objetivo primário do estudo consistiu em comparar os efeitos de tolvaptano + padrão de cuidados com os de placebo + padrão de cuidados sobre o tempo até à mortalidade em geral e sobre o tempo até à primeira ocorrência de mortalidade por causas cardiovasculares (CV) ou hospitalização devido a compromisso cardíaco. O tratamento com tolvaptano não teve efeito estatisticamente significativo, favorável ou desfavorável, na sobrevivência global ou no parâmetro de avaliação combinada de mortalidade CV ou hospitalização devido a compromisso cardíaco e não forneceu evidências convincentes de benefícios clinicamente significativos.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Samsca em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de hiponatremia dilucional (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Após a administração oral, tolvaptano é rapidamente absorvido, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem cerca de 2 horas após a administração. A biodisponibilidade absoluta de tolvaptano é de cerca de 56%. A coadministração com alimentos não tem efeito sobre as concentrações plasmáticas. Após doses orais únicas ≥ 300 mg, as concentrações plasmáticas máximas pareceram atingir uma plataforma, possivelmente devido à saturação da absorção. A semivida de eliminação terminal é de cerca de 8 horas e as concentrações no estado estacionário para tolvaptano são obtidas após a primeira dose. Tolvaptano tem uma ligação reversível (98%) às proteínas plasmáticas.

Biotransformação e eliminação

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

Linearidade

Tolvaptano apresenta farmacocinética linear para doses de 15 a 60 mg.

Farmacocinética em populações especiais

A depuração de tolvaptano não é significativamente afetada pela idade.

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

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

Numa análise da farmacocinética da população para doentes com compromisso cardíaco, as concentrações de tolvaptano nos doentes com compromisso ligeiro (depuração da creatinina [C_{cr}] 50 a 80 ml/min) ou moderado (C_{cr} 20 a 50 ml/min) da função renal não foram significativamente diferentes das concentrações de tolvaptano nos doentes com função renal normal (C_{cr} 80 a 150 ml/min). A eficácia e segurança de tolvaptano nos doentes com depuração de creatinina <10 ml/min não foram avaliadas e, portanto, desconhecem-se.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Foi notada teratogenicidade em coelhos aos quais foram administrados 1000 mg/kg/dia (15 vezes a exposição à dose recomendada para o ser humano com base na AUC). Não se observaram efeitos teratogénicos em coelhos a 300 mg/kg/dia (cerca de 2,5 a 5,3 vezes a exposição em seres humanos na dose recomendada, com base na AUC).

Num estudo peri- e pós-natal em ratos observaram-se ossificação retardada e peso corporal reduzido nas crias com a dose elevada de 1000 mg/kg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Amido de milho
Hidroxipropilcelulose
Lactose mono-hidratada
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Laca de alumínio de indigotina (E 132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 x 1 comprimidos em blisters destacáveis de dose unitária em PVC/alumínio perfurados.
30 x 1 comprimidos em blisters destacáveis de dose unitária em PVC/alumínio perfurados.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Reino Unido

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

EU/1/09/539/003-004

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

Data da primeira autorização: 03/08/2009

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Reino Unido

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• Plano de Gestão de Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Samsca 15 mg comprimidos
tolvaptano

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

Cada comprimido contém 15 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos
30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Reino Unido

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

EU/1/09/539/001 10 comprimidos
EU/1/09/539/002 30 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Samsca 15 mg

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Samsca 15 mg comprimidos
tolvaptano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERNA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Samsca 30 mg comprimidos
tolvaptano

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

Cada comprimido contém 30 mg de tolvaptano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos
30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

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

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Reino Unido

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

EU/1/09/539/003 10 comprimidos
EU/1/09/539/004 30 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Samsca 30 mg

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Samsca 30 mg comprimidos
tolvaptano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Samsca 15 mg comprimidos
Samsca 30 mg comprimidos
tolvaptano

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Samsca e para que é utilizado

Samsca, que contém a substância ativa tolvaptano, pertence a um grupo de medicamentos chamados antagonistas da vasopressina. A vasopressina é uma hormona que ajuda a evitar a perda de água do organismo reduzindo o débito da urina. Antagonista significa que impede que a vasopressina exerça o seu efeito sobre a retenção de água. Isto leva a uma redução na quantidade de fluidos no organismo através do aumento da produção de urina e, em resultado, aumenta o seu nível ou concentração de sódio no sangue.

Samsca é utilizado para tratar os níveis baixos de sódio sérico em adultos. Foi-lhe receitado Samsca por ter um nível de sódio reduzido no seu sangue em resultado de uma doença chamada “síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética” (SSIHA), em que os rins retêm demasiada água. Esta doença causa uma produção inadequada da hormona vasopressina, o que fez com que os seus níveis de sódio no sangue ficassem demasiado baixos (hiponatremia). Isto pode levar a dificuldades de concentração e de memória ou em manter o equilíbrio.

2. O que precisa de saber antes de tomar Samsca

Não tome Samsca

- se tem alergia a tolvaptano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se os seus rins não funcionam (não produzem urina)
- se tem uma doença que faz aumentar o seu nível de sódio no sangue (“hipernatremia”)
- se tem uma doença associada a um volume de sangue muito baixo
- se não se apercebe de quando tem sede
- se está grávida
- se está a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Samsca:

- se não consegue beber água suficiente ou está em restrição de fluidos
- se tem dificuldade em urinar ou tem a próstata aumentada
- se sofre de doença hepática
- se tem diabetes.

Beber água suficiente

Samsca provoca a perda de água porque aumenta a sua produção de urina. Esta perda de água pode resultar em efeitos secundários como ficar com a boca seca e ter sede, ou mesmo efeitos secundários mais graves, como problemas nos rins (ver secção 4). Portanto, é importante que tenha acesso a água e que consiga beber quantidades suficientes quando tiver sede.

Crianças e adolescentes

Samsca não é adequado para crianças e adolescentes (com menos de 18 anos).

Outros medicamentos e Samsca

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

Os medicamentos que contêm cetoconazol (contra infeções fúngicas), antibióticos macrólidos ou diltiazem (tratamento para a pressão arterial elevada e dor no peito) podem aumentar os efeitos de Samsca. Samsca pode aumentar o efeito da digoxina (utilizada para o tratamento de irregularidades do batimento cardíaco e compromisso cardíaco).

Os barbitúricos (utilizados para tratar epilepsia/convulsões e algumas perturbações do sono) ou rifampicina (contra a tuberculose) podem diminuir os efeitos de Samsca.

Outros produtos que aumentem o conteúdo em sal no sangue ou que contenham uma grande quantidade de sal podem aumentar os efeitos de Samsca. Os medicamentos que também aumentam a sua produção de urina (diuréticos) podem aumentar ainda mais o risco de efeitos secundários relacionados com a perda de água (veja “Beber água suficiente” acima). Portanto, informe o seu médico sobre todos os medicamentos que está a tomar ou tenha tomado recentemente, incluindo os medicamentos obtidos sem receita médica.

Samsca pode reduzir o efeito da desmopressina (utilizada para aumentar os fatores de coagulação sanguínea).

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

Samsca com alimentos e bebidas

- Evite beber sumo de toranja ao tomar Samsca.

Gravidez e amamentação

As mulheres grávidas **não podem** tomar este medicamento.

As mulheres que estão a amamentar **não podem** tomar este medicamento.

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com tolvaptano.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Samsca afete adversamente a sua capacidade para conduzir um veículo ou utilizar máquinas. No entanto, pode ocasionalmente sentir-se tonto ou fraco ou pode desmaiar por um curto período.

Samsca contém lactose.

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

3. Como tomar Samsca

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- O tratamento com Samsca será iniciado no hospital.
- Para o tratamento do sódio baixo (hiponatremia), a dose pode ir de 15 mg a 60 mg uma vez ao dia. O seu médico irá começar com uma dose de 15 mg e depois pode aumentar até um máximo de 60 mg para obter o nível pretendido de sódio sérico. Para vigiar os efeitos de Samsca, o seu médico irá fazer análises regulares ao sangue.
- Engula o comprimido sem mastigar, com um copo de água.
- Tome os comprimidos uma vez ao dia, de preferência de manhã, com ou sem alimentos.

Se tomar mais Samsca do que deveria

Se tiver tomado mais medicamentos do que a dose receitada, **beba muita água e contacte imediatamente o seu médico ou o seu hospital local**. Lembre-se de levar consigo a embalagem do medicamento, para que seja claro o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Samsca

Caso se esqueça de tomar o seu medicamento, deve tomar a dose assim que se lembrar, no mesmo dia. Se não tomar o seu comprimido um dia, tome a sua dose normal no dia seguinte. **NÃO** tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Samsca

Se parar de tomar Samsca isso pode levar a que tenha nova ocorrência de sódio baixo. Portanto, só deve parar de tomar Samsca se notar efeitos secundários que exijam auxílio médico imediato (ver secção 4) ou por indicação do seu médico.

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

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

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

Consulte o seu médico se ocorrerem sintomas de fadiga, perda de apetite, desconforto na região superior direita da barriga, urina escura ou icterícia (amarelecimento da pele ou dos olhos).

Outros efeitos secundários

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

- sede
- náusea (enjoo)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aumento dos níveis de enzimas hepáticas no sangue
- boca seca
- beber água em excesso
- aumento da necessidade de urinar, ou urinar com maior frequência
- perda de água
- cansaço, fraqueza generalizada
- diminuição do apetite
- prisão de ventre
- tonturas
- pressão arterial baixa quando se levanta
- desmaio
- sangramento disperso na pele
- comichão
- febre
- níveis altos de sódio, potássio, creatinina, ácido úrico e açúcar no sangue
- aumento rápido no nível de sódio
- diminuição nos níveis de açúcar no sangue
- dores de cabeça
- sensação geral de indisposição
- diarreia
- sangue na urina

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- aumento de bilirrubina no sangue
- problemas nos rins
- alteração do paladar
- erupção cutânea com comichão

Desconhecidos

Ocorreram outros efeitos secundários num número muito pequeno de pessoas, mas desconhece-se a sua frequência exata.

- reações alérgicas (ver acima)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Samsca

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Samsca

A substância ativa é tolvaptano.

Cada comprimido de Samsca 15 mg contém 15 mg de tolvaptano.

Cada comprimido de Samsca 30 mg contém 30 mg de tolvaptano.

Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, laca de alumínio de indigotina (E 132).

Qual o aspeto de Samsca e conteúdo da embalagem

Samsca 15 mg é um comprimido azul, triangular, convexo, com "OTSUKA" e "15" num dos lados. Samsca 30 mg é um comprimido azul, redondo, convexo, com "OTSUKA" e "30" num dos lados.

O seu medicamento é fornecido em blisters destacáveis para dose unitária com 10 x 1 comprimidos. Uma embalagem com 10 comprimidos Samsca contém um blister de 10 comprimidos e uma embalagem com 30 comprimidos Samsca contém 3 blisters de 10 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Gallions, Wexham Springs
Framework Road
Wexham, SL3 6PJ
Reino Unido

Fabricante

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Wye Valley Business Park
Brecon Road
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Reino Unido

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

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tél/Tel: +44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Тел: +44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Τηλ: +44 (0)203 747 5000

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

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

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel/ Tél: +44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Italia

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

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Thλ: +44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Tel: +44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA }.

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