

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Tolvaptano Accord 7,5 mg comprimidos  
Tolvaptano Accord 15 mg comprimidos  
Tolvaptano Accord 30 mg comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Tolvaptano Accord 7,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 7,5 mg de tolvaptano.  
*Excipiente com efeito conhecido*  
17,5 mg de lactose (como monodrato) por comprimido

### Tolvaptano Accord 15 mg comprimidos

Cada comprimido contém 15 mg de tolvaptano.  
*Excipiente com efeito conhecido*  
35 mg de lactose (como monodrato) por comprimido

### Tolvaptano Accord 30 mg comprimidos

Cada comprimido contém 30 mg de tolvaptano.  
*Excipiente com efeito conhecido*  
70 mg de lactose (como monodrato) por comprimido

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

### Tolvaptano Accord 7,5 mg comprimidos

Comprimidos não revestidos, biconvexos, redondos, de cor azul claro a azul, com a gravação “MT” num dos lados e “18” no outro lado com uma dimensão aproximada de 5,0 mm.

### Tolvaptano Accord 15 mg comprimidos

Comprimidos não revestidos, biconvexos, triangulares, de cor azul claro a azul, com a gravação “MT” num dos lados e “7” no outro lado com uma dimensão aproximada de 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

### Tolvaptano Accord 30 mg comprimidos

Comprimidos não revestidos, biconvexos, redondos, de cor azul claro a azul, com a gravação “MT” num dos lados e “8” no outro lado com uma dimensão aproximada de 8,1 mm.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tolvaptano Accord é indicado em adultos no tratamento de 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 tolvaptano tem de ser iniciado no hospital.

### Posologia

O tratamento com tolvaptano tem de 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.

Em doentes em risco uma correção demasiado rápida de sódio, por exemplo, doentes com patologias oncológicas, níveis de sódio muito reduzidos no início do tratamento, a tomar diuréticos ou a tomar suplementação de sódio, deve ser ponderada a dose de 7,5 mg (ver secção 4.4).

Durante a titulação, o sódio sérico e o estado de volume dos doentes têm de ser monitorizados (ver secção 4.4). Em caso de melhoria inadequada dos níveis de sódio, é necessário considerar outras opções de tratamento, seja em substituição ou em adição ao 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 têm de 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.

O tolvaptano não pode ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

O tolvaptano é contraindicado em doentes anúricos (ver secção 4.3).

O 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.

#### *Compromisso hepático*

Não está disponível informação para doentes com compromisso hepático grave (classe de Child-Pugh C). Nestes doentes, é necessário gerir a dosagem com cuidado e os eletrólitos e o estado do volume têm de ser monitorizados (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).

#### *Doentes idosos*

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. O tolvaptano 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 têm de 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, ou à benzazepina ou seus derivados (ver secção 4.4)
- Anúria
- Depleção de volume
- Hiponatremia hipovolémica
- Hipernatremia
- Doentes que não conseguem ter percepção da sede
- Gravidez (ver secção 4.6)
- Amamentação (ver secção 4.6)

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Necessidade urgente de aumentar o sódio sérico de forma aguda

O tolvaptano não foi estudado num contexto de necessidade urgente de aumentar o sódio sérico de forma aguda. Para estes doentes, é necessário considerar um tratamento alternativo.

##### Acesso a água

O tolvaptano pode causar reações adversas relacionadas com a perda de água, como sede, boca seca e desidratação (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes terão de ter acesso a água e terão de ser capazes de beber quantidades suficientes de água. Se os doentes com restrição de fluidos forem tratados com tolvaptano, é necessário ter cuidado adicional para garantir que os doentes não fiquem demasiado desidratados.

##### Desidratação

O estado de volume tem de 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

É necessário monitorizar, 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 ( $\geq 12$  mmol/l por 24 horas, ver a seguir); por conseguinte, a monitorização do sódio sérico em todos os doentes tem de começar antes das 4 a 6 horas após o início do tratamento. Durante os primeiros 1 a 2 dias e até que a dose de tolvaptano esteja estabilizada, o estado do sódio sérico e do volume têm de 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  $\geq 12$  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, é necessário monitorizar atentamente os doentes 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 mmol/l/24 horas a 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 6 mmol/l durante as primeiras 6 horas de administração ou 8 mmol/l durante as primeiras 6 a 12 horas, respetivamente, deve considerar-se a possibilidade de que a correção do sódio sérico possa ser demasiado rápida. Estes doentes têm de 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  $\geq 12$  mmol/l em 24 horas ou  $\geq 18$  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 têm de 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 tolvaptano têm de 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 a 2 dias do tratamento, devido a potenciais efeitos aditivos.

Não se recomenda a coadministração de tolvaptano 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. O tolvaptano pode causar hiperglicemia (ver secção 4.8). Por conseguinte, os doentes diabéticos tratados com tolvaptano têm de ser controlados com cuidado. Isto aplica-se particularmente a doentes com diabetes de tipo II inadequadamente controlada.

### Toxicidade hepática idiossincrática

Observaram-se lesões hepáticas induzidas pelo tolvaptano em ensaios clínicos de investigação de uma indicação diferente (doença renal policística autossómica dominante [DPRAD]) com o uso a longo prazo de tolvaptano a doses mais elevadas do que para a indicação aprovada (ver secção 4.8).

Na experiência pós-comercialização na DPRAD, foi notificada insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante hepático (ver secção 4.8).

Nestes ensaios clínicos observaram-se aumentos clinicamente significativos (superiores a  $3 \times$  o Limite Superior do Normal, *Upper Limit of Normal* [ULN]) da alanina aminotransferase sérica (ALT), juntamente com aumentos clinicamente significativos (superiores a  $2 \times$  ULN) 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 ( $> 3 \times$  ULN) 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 o tolvaptano tem o potencial de causar lesões hepáticas irreversíveis e potencialmente fatais.

Num estudo de segurança pós-autorização de introdução no mercado de tolvaptano na SSIHA, foram observados vários casos de afeções hepáticas e aumento das transaminases (ver secção 4.8).

É necessário realizar prontamente testes à função hepática em doentes a tomar tolvaptano que relatem sintomas que possam indicar lesão hepática, incluindo fadiga, anorexia, desconforto abdominal

superior direito, urina escura ou icterícia. Caso haja suspeita de lesão hepática, o tolvaptano tem de descontinuar-se prontamente, instituir-se tratamento apropriado e fazerem-se exames complementares de diagnóstico para determinar a causa provável. O tolvaptano não pode ser reiniciado 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 tolvaptano. Os doentes têm que ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Doentes com reações conhecidas de hipersensibilidade à benzazepina ou aos seus derivados (por exemplo, benazepril, conivaptano, mesilato de fenoldopam ou mirtazapina) podem correr o risco de reações de hipersensibilidade ao tolvaptano (ver secção 4.3 Contraindicações).

Em caso de ocorrência de reação anafilática ou de outras reações alérgicas graves, a administração de tolvaptano deve ser imediatamente descontinuada e a terapia apropriada iniciada. Uma vez que a hipersensibilidade é uma contraindicação (ver secção 4.3), o tratamento nunca deve ser reiniciado após uma reação anafilática ou outras reações alérgicas graves.

### Lactose

O tolvaptano contém lactose como excipiente. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total 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 tolvaptano e outros tratamentos para a hiponatremia, como por exemplo solução hipertónica de cloreto de sódio, 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 tolvaptano 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).

### Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do tolvaptano

#### *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. 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. É necessário ter cautela ao coadministrar indutores de CYP3A4 (p. ex., rifampicina, barbitúricos e hipericão ou erva de S.João) com tolvaptano.

### Efeito do tolvaptano na farmacocinética de outros medicamentos

#### *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 vezes a 1,5 vezes. Ainda que este aumento não tenha relevância clínica, indica que tolvaptano pode potencialmente aumentar a exposição a substratos de CYP3A4.

### Substratos transportadores

#### *Substratos da glicoproteína-P*

Estudos *in vitro* indicam que o tolvaptano é um substrato e inibidor competitivo da glicoproteína-P (P-gp). As concentrações de digoxina no estado estacionário foram aumentadas (aumento de 1,3 vezes na concentração plasmática máxima observada [ $C_{max}$ ] e aumento de 1,2 vezes na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ao longo do intervalo de dosagem [ $AUC_t$ ]) quando esta foi coadministrada com doses múltiplas de 60 mg de tolvaptano uma vez por dia. Os doentes a tomar digoxina ou outros substratos da P-gp com índices terapêuticos estreitos (p. ex., etexilato de dabigatran) têm, por conseguinte, de ser controlados com prudência e avaliados quanto a efeitos excessivos quando tratados com tolvaptano.

#### *BCRP e OCT1*

A coadministração de tolvaptano (90 mg) com rosuvastatina (5 mg), um substrato de BCRP, aumentou a  $C_{max}$  e a  $AUC_t$  de rosuvastatina em 54 % e 69 %, respetivamente. Se forem coadministrados substratos de BCRP (p. ex., sulfassalazina) com tolvaptano, os doentes têm de ser controlados com prudência e avaliados quanto aos efeitos excessivos destes medicamentos. Se forem coadministrados substratos de OCT1 (por exemplo, metformina) com tolvaptano, os doentes têm de ser controlados com prudência e avaliados quanto aos efeitos excessivos destes medicamentos.

### 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.

### 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 (p. 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

A quantidade de dados sobre a utilização de tolvaptano em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se

o risco potencial para o ser humano. O tolvaptano é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com tolvaptano.

#### Amamentação

Desconhece-se se o tolvaptano é excretado no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de tolvaptano no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. O tolvaptano é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

#### Fertilidade

Os estudos em animais revelaram efeitos sobre a fertilidade (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Tolvaptano Accord sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, ao conduzir 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 na SSIHA 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, boca seca e polaquiúria, que ocorrem em cerca de 18 %, 9 % e 6 % dos doentes.

#### Lista tabelada de reações adversas

As frequências das reações adversas observadas em ensaios clínicos correspondem a muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\,000$ ) e desconhecido (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.

A frequência das reações adversas notificadas durante a fase de pós-comercialização não pode ser determinada, uma vez que derivam de relatos espontâneos. Consequentemente, a frequência destas reações adversas é qualificada como "desconhecida".

| Classes de sistemas de órgãos | Frequência       |            |                  |                                                  |
|-------------------------------|------------------|------------|------------------|--------------------------------------------------|
|                               | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes | Desconhecido                                     |
| Doenças do sistema imunitário |                  |            |                  | choque anafilático, erupção cutânea generalizada |

| Classes de sistemas de órgãos                              | Frequência                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |                                                     |                                                                            |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Muito frequentes                                                           | Frequentes                                                                                                                                                                                                 | Pouco frequentes                                    | Desconhecido                                                               |
| Doenças do metabolismo e da nutrição                       |                                                                            | polidipsia, desidratação, hipercaliemia, hiperglicemia, hipoglicemia <sup>1</sup> , hipernatremia <sup>1</sup> , hiperuricemia <sup>1</sup> , redução do apetite                                           |                                                     |                                                                            |
| Doenças do sistema nervoso                                 |                                                                            | síncope <sup>1</sup> , cefaleia <sup>1</sup> , tonturas <sup>1</sup>                                                                                                                                       | disgeusia                                           |                                                                            |
| Vasculopatias                                              |                                                                            | hipotensão ortostática                                                                                                                                                                                     |                                                     |                                                                            |
| Doenças gastrointestinais                                  | náuseas                                                                    | obstipação, diarreia <sup>1</sup> , boca seca                                                                                                                                                              |                                                     |                                                                            |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 |                                                                            | equimose, prurido                                                                                                                                                                                          | exantema pruriginoso <sup>1</sup>                   |                                                                            |
| Doenças renais e urinárias                                 |                                                                            | polaquiúria, poliúria                                                                                                                                                                                      | compromisso renal                                   |                                                                            |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | sede                                                                       | astenia, pirexia, mal-estar geral <sup>1</sup>                                                                                                                                                             |                                                     |                                                                            |
| Afeções hepatobiliares                                     |                                                                            |                                                                                                                                                                                                            |                                                     | afeções hepáticas <sup>2</sup> , insuficiência hepática aguda <sup>3</sup> |
| Exames complementares de diagnóstico                       |                                                                            | presença de sangue na urina <sup>1</sup> , alanina aminotransferase aumentada (ver secção 4.4) <sup>1</sup> , aspartato aminotransferase aumentada (ver secção 4.4) <sup>1</sup> , creatininemia aumentada | bilirrubina aumentada (ver secção 4.4) <sup>1</sup> | transaminases aumentadas <sup>2</sup>                                      |
| Procedimentos cirúrgicos e médicos                         | correção rápida da hiponatremia, levando por vezes a sintomas neurológicos |                                                                                                                                                                                                            |                                                     |                                                                            |

<sup>1</sup> observado em ensaios clínicos sobre outras patologias

<sup>2</sup> do estudo de segurança pós-autorização de introdução no mercado na hiponatremia secundária a SSIHA

<sup>3</sup> observado na vigilância pós-comercialização na DPRAD. Foi necessário transplante hepático.

## Descrição das reações adversas selecionadas

### *Correção rápida da hiponatremia*

Num do estudo de segurança pós-autorização de introdução no mercado de tolvaptano na hiponatremia secundária a SSIHA, incluindo uma elevada proporção de doentes com tumores (particularmente cancro do pulmão de pequenas células), doentes com níveis basais baixos de sódio sérico, bem como doentes com utilização concomitante de diuréticos e/ou de solução de cloreto de sódio, verificou-se que a incidência da correção rápida da hiponatremia foi maior do que em ensaios clínicos.

### 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. Não existe antídoto específico para a intoxicação pelo tolvaptano. É de prever que os sinais e sintomas de sobredosagem aguda sejam os do efeito farmacológico excessivo: um aumento da concentração sérica de sódio, poliúria, sede e desidratação/hipovolemia (aquarese profusa e prolongada).

Em doentes com suspeita de sobredosagem de tolvaptano, recomenda-se a avaliação dos sinais vitais, das concentrações de eletrólitos, do ECG e do estado dos fluidos. A substituição apropriada de água e/ou de eletrólitos deve continuar até a aquarese diminuir. A diálise poderá não ser eficaz na remoção de tolvaptano devido à sua elevada afinidade de ligação para a proteína plasmática humana (> 98 %).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

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

### Mecanismo de ação

O tolvaptano é um antagonista seletivo dos recetores V2 da vasopressina que bloqueia especificamente a ligação da vasopressina arginina (AVP) nos recetores V2 das partes distais do nefrónio. A afinidade do tolvaptano para o recetor V2 humano é 1,8 vezes a da AVP natural.

Em adultos saudáveis, a administração oral de doses de 7,5 mg a 120 mg de tolvaptano produziu um aumento significativo na taxa de excreção de urina nas 2 horas após a administração. Após doses orais únicas de 7,5 mg a 60 mg, o volume de urina em 24 horas aumentou de forma dependente da dose, tendo os volumes diários variado entre 3 e 9 litros. Para todas as doses, as taxas de excreção de urina regressaram aos níveis basais após 24 horas. Para doses únicas de 60 mg a 480 mg, 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.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *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 mg/dia 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 mEq/l a 136 mEq/l).

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. O 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:  $130$  mEq/l a  $< 135$  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.

Num ensaio piloto, aleatorizado (1:1:1), realizado em dupla ocultação envolvendo 30 doentes com hiponatremia em consequência de SSIHA, a farmacodinâmica de tolvaptano após doses únicas de 3,75 mg, 7,5 mg e 15 mg foi avaliada. Os resultados foram altamente variáveis com grande sobreposição entre grupos de dosagens; as alterações não estavam significativamente correlacionadas com a exposição de tolvaptano. As alterações máximas médias nos níveis séricos de sódio foram mais elevadas após a dose de 15 mg (7,9 mmol/l), mas as alterações máximas medianas foram mais elevadas após a dose de 7,5 mg (6,0 mmol/l). Os aumentos máximos individuais nos níveis séricos de sódio estiveram correlacionados negativamente com o equilíbrio de fluidos; a alteração média no equilíbrio de fluidos apresentou um aumento dependente da dose. A alteração média a partir do início do estudo no volume cumulativo de urina e nas taxas de excreção de urina foi 2 vezes maior para a dose de 15 mg, em comparação com as doses de 7,5 mg e 3,75 mg, que apresentaram respostas similares.

#### *Insuficiência cardíaca*

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 tolvaptano 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

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 de uma dose de 60 mg com uma refeição com elevado teor de gordura aumenta as concentrações máximas 1,4 vezes, sem alteração na AUC e sem alteração na produção de urina. Após doses orais únicas  $\geq 300$  mg, as concentrações plasmáticas máximas pareceram atingir uma plataforma, possivelmente devido à saturação da absorção.

### Distribuição

Tolvaptano apresenta uma ligação reversível (98 %) às proteínas plasmáticas.

### Biotransformação

Tolvaptano é extensamente metabolizado pelo fígado. Menos de 1 % da substância ativa intacta é excretada inalterada na urina.

Estudos *in vitro* indicam que o tolvaptano ou o seu metabolito oxobutírico podem ter o potencial para inibir os transportadores OATP1B1, OAT3, BCRP e OCT1. A administração de rosuvastatina (substrato de OATP1B1) ou furosemida (substrato de OAT3) a indivíduos saudáveis com concentrações plasmáticas elevadas do metabolito ácido oxobutírico (inibidor de OATP1B1 e OAT3) não alterou significativamente a farmacocinética da rosuvastatina ou da furosemida. Ver secção 4.5.

### Eliminação

A semivida de eliminação terminal é de cerca de 8 horas, e as concentrações de tolvaptano em estado estacionário são obtidas após a primeira dose.

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. O tolvaptano é apenas um componente de menor importância no plasma (3 %).

### Linearidade

O tolvaptano apresenta farmacocinética linear para doses de 7,5 mg a 60 mg.

### Farmacocinética em grupos especiais de doentes

#### *Idade*

A depuração de tolvaptano não é significativamente afetada pela idade.

#### *Compromisso hepático*

O efeito da função hepática ligeira ou moderadamente comprometida (classes Child-Pugh A e B) sobre a farmacocinética do 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 mg 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 vezes e 2,3 vezes mais elevados do que em indivíduos saudáveis.

#### *Compromisso renal*

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 ml/min a 80 ml/min) ou moderado ( $C_{cr}$  20 ml/min a 50 ml/min) da função renal não foram significativamente diferentes das concentrações de tolvaptano nos doentes com função renal normal ( $C_{cr}$  80 ml/min 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 (3,9 vezes a exposição em seres humanos na dose de 60 mg, com base na AUC). Não se observaram efeitos teratogénicos em coelhos a 300 mg/kg/dia (até 1,9 vezes a exposição em seres humanos na dose de 60 mg, 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.

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 6,7 vezes a exposição em seres humanos na dose de 60 mg, com base na AUC.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Estearato de magnésio  
Croscarmellose sódica  
Hidroxipropilcelulose  
Amido de milho  
Laca de alumínio de indigotina (E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tolvaptano Accord 7,5/15/30 mg comprimidos estão disponíveis em apresentações de 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária de PVC/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

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

EU/1/23/1719/001-012

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

Data da primeira autorização: 24 de março de 2023.

## **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 fabricante responsável pela libertação do lote

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão 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 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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 que sejam 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).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

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

Tolvaptano Accord 7,5 mg comprimidos  
tolvaptano

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

Cada comprimido contém 7,5 mg de tolvaptano.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido

7 × 1 comprimidos  
10 × 1 comprimidos  
28 × 1 comprimidos  
30 × 1 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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**

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

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

EU/1/23/1719/001  
EU/1/23/1719/002  
EU/1/23/1719/003  
EU/1/23/1719/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tolvaptano Accord 7,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERS PARA DOSE UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tolvaptano Accord 7,5 mg comprimidos  
tolvaptano

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

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

Tolvaptano Accord 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**

Comprimido

7 × 1 comprimidos  
10 × 1 comprimidos  
28 × 1 comprimidos  
30 × 1 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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**

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

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

EU/1/23/1719/005  
EU/1/23/1719/006  
EU/1/23/1719/007  
EU/1/23/1719/008

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tolvaptano Accord 15 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERS PARA DOSE UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tolvaptano Accord 15 mg comprimidos  
tolvaptano

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

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

Tolvaptano Accord 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**

Comprimido

7 × 1 comprimidos  
10 × 1 comprimidos  
28 × 1 comprimidos  
30 × 1 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**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**

**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**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

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

EU/1/23/1719/009  
EU/1/23/1719/010  
EU/1/23/1719/011  
EU/1/23/1719/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Tolvaptano Accord 30 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERS PARA DOSE UNITÁRIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tolvaptano Accord 30 mg comprimidos  
tolvaptano

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**Tolvaptano Accord 7,5 mg comprimidos**  
**Tolvaptano Accord 15 mg comprimidos**  
**Tolvaptano Accord 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

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

### **1. O que é Tolvaptano Accord e para que é utilizado**

Tolvaptano Accord, 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.

Tolvaptano Accord é utilizado para tratar os níveis baixos de sódio sérico em adultos. Este medicamento foi-lhe receitado 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 Tolvaptano Accord**

#### **Não tome Tolvaptano Accord**

- se tem alergia a tolvaptano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou se tem alergia à benzazepina ou seus derivados (por exemplo, benazepril, conivaptano, mesilato de fenoldopam ou mirtazapina)
- 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 Tolvaptano Accord:

- 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 no fígado
- se, no passado, teve uma reação alérgica à benzazepina, ao tolvaptano ou a outros derivados da benzazepina (por exemplo, benazepril, conivaptano, mesilato de fenoldopam ou mirtazapina), ou a qualquer outro componente deste medicamento (mencionados na secção 6)
- se sofre de uma doença dos rins chamada doença poliquística renal autossômica dominante (DPRAD)
- se tem diabetes.

## **Beber água suficiente**

Tolvaptano Accord provoca a perda de água porque aumenta a sua produção de urina. Esta perda de água pode resultar em efeitos indesejáveis como ficar com a boca seca e ter sede, ou mesmo efeitos indesejáveis 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**

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

## **Outros medicamentos e Tolvaptano Accord**

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

Os seguintes medicamentos podem aumentar o efeito deste medicamento:

- cetoconazol (contra infeções fúngicas),
- antibióticos macrólidos,
- diltiazem (tratamento para a pressão arterial elevada e dor no peito),
- outros medicamentos que aumentam a quantidade de sal no seu sangue ou que contêm grandes quantidades de sal.

Os seguintes medicamentos podem diminuir o efeito deste medicamento:

- barbitúricos (utilizados para tratar epilepsia/convulsões e algumas perturbações do sono),
- rifampicina (contra a tuberculose).
- hipericão ou erva de S. João, um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão.

Este medicamento pode aumentar o efeito dos seguintes medicamentos:

- digoxina (utilizada para o tratamento de irregularidades do batimento cardíaco e insuficiência cardíaca),
- etexilato de dabigatrano (utilizado para diluir o sangue),
- metformina (utilizada para o tratamento da diabetes),
- sulfassalazina (utilizada para o tratamento de doença intestinal inflamatória ou artrite reumatoide).

Este medicamento pode diminuir o efeito dos seguintes medicamentos:

- desmopressina (utilizada para aumentar os fatores de coagulação sanguínea).

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

## **Tolvaptano Accord com alimentos e bebidas**

Evite beber sumo de toranja ao tomar Tolvaptano Accord.

## **Gravidez e amamentação**

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

**Não tome** este medicamento se estiver grávida ou a amamentar.

Têm de ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com este medicamento.

### **Condução e utilização de máquinas**

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

### **Tolvaptano Accord contém lactose.**

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

## **3. Como tomar Tolvaptano Accord**

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

- O tratamento com Tolvaptano Accord será iniciado no hospital.
- Para o tratamento do sódio baixo (hiponatremia), o seu médico irá começar com uma dose de 15 mg, podendo depois aumentar até um máximo de 60 mg para obter o nível pretendido de sódio sérico. O seu médico irá fazer análises regulares ao sangue para avaliar os efeitos de Tolvaptano Accord. Para alcançar o nível desejado de sódio sérico, o médico pode, nalguns casos, prescrever uma dose mais baixa de 7,5 mg.
- 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 Tolvaptano Accord 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 Tolvaptano Accord**

Caso se esqueça de tomar o seu medicamento, tome 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 Tolvaptano Accord**

Se parar de tomar Tolvaptano Accord isso pode levar a que tenha nova ocorrência de sódio baixo. Portanto, só deve parar de tomar Tolvaptano Accord se notar efeitos indesejáveis 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 indesejáveis possíveis**

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

**Se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis, pode necessitar de cuidados médicos urgentes. Pare de tomar Tolvaptano Accord 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 indesejáveis**

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

- enjoo
- sede
- aumento rápido no nível de sódio.

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

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

#### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

- alteração do paladar
- problemas nos rins.

#### **Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

- reações alérgicas (ver acima)
- problemas hepáticos (do fígado)
- insuficiência do fígado aguda (IHA)
- aumento das enzimas do fígado.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Tolvaptano Accord

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 em cada blister após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como 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 Tolvaptano Accord

- A substância ativa é tolvaptano.  
Cada comprimido de Tolvaptano Accord 7,5 mg contém 7,5 mg de tolvaptano.  
Cada comprimido de Tolvaptano Accord 15 mg contém 15 mg de tolvaptano.  
Cada comprimido de Tolvaptano Accord 30 mg contém 30 mg de tolvaptano.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, laca de alumínio de indigotina (E132).

### Qual o aspeto de Tolvaptano Accord e conteúdo da embalagem

Tolvaptano Accord 7,5 mg: comprimidos não revestidos, biconvexos, redondos, de cor azul claro a azul, com a gravação "MT" num dos lados e "18" no outro lado com uma dimensão aproximada de 5,0 mm.

Tolvaptano Accord 15 mg: comprimidos não revestidos, biconvexos, triangulares, de cor azul claro a azul, com a gravação "MT" num dos lados e "7" no outro lado com uma dimensão aproximada de 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptano Accord 30 mg: Comprimidos não revestidos, biconvexos, redondos, de cor azul claro a azul, com a gravação "MT" num dos lados e "8" no outro lado com uma dimensão aproximada de 8,1 mm.

Tolvaptano Accord 7,5/15/30 mg comprimidos estão disponíveis em apresentações de 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária de PVC/Alu numa embalagem exterior.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

### Fabricante

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Polónia

Pharmadox Healthcare Limited

KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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