

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Comunicazione diretta agli operatori sanitari sul potenziale rischio di danno epatico associato a Samsca® (tolvaptan)

Gentile Dottoressa, Gentile Dottore,

con la presente, inviata in accordo con l'Agenzia europea dei medicinali (EMA), intendiamo informarLa del potenziale rischio di lesioni epatiche associato a Samsca® (tolvaptan).

Riepilogo

- Nelle sperimentazioni cliniche che valutano una potenziale differente indicazione, è stato osservato danno epatico indotto dal farmaco (malattia policistica renale autosomica dominante) con l'uso a lungo termine di tolvaptan a dosi superiori a quelle utilizzate per l'indicazione approvata.
- Nell'UE Samsca® è approvato unicamente per il trattamento di pazienti adulti con iponatriemia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).
- Il rischio di valori elevati nei test di funzionalità epatica non può essere escluso nell'indicazione approvata, pertanto il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Samsca® è stato aggiornato con informazioni riguardanti il potenziale rischio di danno epatico e la gestione dei pazienti che riferiscono sintomi e segni di danno epatico. Una copia del RCP aggiornato, contenente le nuove informazioni evidenziate, è allegato alla presente.
- I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti tempestivamente nei pazienti in terapia con tolvaptan che riferiscono sintomi che possono indicare danno epatico, compresi stanchezza, anoressia, fastidio all'addome superiore destro, urina di colore scuro o ittero. In caso di sospetto danno epatico, l'assunzione di tolvaptan deve essere interrotta immediatamente, deve essere avviato un opportuno trattamento e devono essere effettuate indagini per determinare la probabile causa. La terapia con tolvaptan non va ripresa a meno che la causa del danno epatico osservato sia definita con certezza come non correlata al trattamento con tolvaptan.
- Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Samsca® è stato aggiornato con le informazioni riguardanti il potenziale rischio di danno epatico e la gestione dei pazienti che riferiscono sintomi e segni di danno epatico.

Ulteriori informazioni che interessano la sicurezza

- In un ampio studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 3 anni (TEMPO 3:4)¹ su circa 1400 pazienti affetti da malattia policistica renale autosomica dominante (ADPKD) e nella sua estensione in aperto, 3 pazienti trattati con tolvaptan hanno sviluppato aumenti significativi (>3 volte il limite superiore della norma [ULN]) dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierica, con concomitanti aumenti clinicamente significativi (>2 volte l'ULN) della bilirubina totale sierica. Dopo l'interruzione del trattamento tutti i 3 pazienti sono migliorati. Un gruppo

esterno di esperti epatologi ha valutato questi 3 casi come probabilmente o molto probabilmente provocati da tolvaptan. Questi risultati indicano che tolvaptan può potenzialmente provocare danno epatico irreversibile e potenzialmente fatale.

- Inoltre, tolvaptan è stato associato a una maggior incidenza rispetto al placebo di aumenti significativi (maggiori di 3 volte l'ULN) dell'ALT. Nello specifico, il 4,4% (42/958) dei pazienti con ADPKD in terapia con tolvaptan e l'1,0% (5/484) dei pazienti in terapia con placebo hanno evidenziato aumenti maggiori di 3 volte l'ULN dell'ALT. Sono stati osservati aumenti (>3 volte l'ULN) dell'aspartato aminotransferasi sierica (AST) nel 3,1% (30/958) dei pazienti trattati con tolvaptan e nello 0,8% (4/484) dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte delle anomalie negli enzimi epatici è stata osservata durante i primi 18 mesi di terapia. I valori sono gradualmente migliorati dopo l'interruzione dell'assunzione di tolvaptan.
- Negli studi sull'ADPKD la dose giornaliera massima somministrata di tolvaptan (90 mg al mattino e 30 mg il pomeriggio) era maggiore della dose giornaliera massima di 60 mg approvata per il trattamento dell'iponatriemia con Samsca® (tolvaptan).
- In altri studi clinici su tolvaptan, compresi quelli a supporto dell'indicazione approvata, non è stata osservata un'incidenza maggiore di danno epatico rispetto al placebo. Tuttavia, **questi dati non sono sufficienti per escludere la possibilità che i pazienti che assumono tolvaptan per l'uso approvato come trattamento dell'iponatriemia secondaria a SIADH presentino potenzialmente un maggior rischio di sviluppare danno epatico.**
- **Samsca® (tolvaptan) non è approvato per il trattamento dell'ADPKD.**

Segnalazione di sospette reazioni avverse al farmaco con l'uso di Samsca® (tolvaptan)

Va ricordato che è necessario segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa all'Agenzia Italiana del Farmaco in conformità con il sistema di segnalazione spontanea nazionale, utilizzando il sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Samsca 15 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 15 mg di tolvaptan.

Eccipienti:

Ogni compressa contiene circa 37 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Blu, triangolare, leggermente convessa, con impresso "OTSUKA" e "15" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

In base all'esigenza di una fase iniziale di aggiustamento della dose, con attento monitoraggio dei livelli di sodio plasmatico e della volemia (vedere paragrafo 4.4), il trattamento con Samsca deve essere iniziato in ambito ospedaliero.

Posologia

Il trattamento con tolvaptan deve essere iniziato a una dose di 15 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a un massimo di 60 mg una volta al giorno, in base alla tollerabilità, per raggiungere il livello desiderato di sodio. Durante l'aggiustamento della dose, monitorare lo stato dei pazienti relativamente al livello di sodio e alla volemia (vedere paragrafo 4.4). In caso di insufficiente miglioramento dei livelli di sodio, si devono considerare altre opzioni terapeutiche, a sostituzione di tolvaptan o in aggiunta a tolvaptan. Per i pazienti con appropriato aumento dei livelli di sodio, la patologia di base e il sodio plasmatico devono essere monitorati con frequenza regolare, per valutare l'ulteriore esigenza di trattamento con tolvaptan. Nel contesto dell'iponatremia, la durata del trattamento è determinata dalla patologia di base e dalla sua terapia. Si prevede di proseguire la terapia con tolvaptan fino a trattare in misura adeguata la patologia di base, oppure fino a quando l'iponatremia cessa di essere un problema clinico.

Pazienti con insufficienza renale

Tolvaptan è controindicato nei pazienti anurici (vedere paragrafo 4.3).

Tolvaptan non è stato studiato in pazienti con grave insufficienza renale. L'efficacia e la sicurezza in questa popolazione non sono state ben determinate.

Sulla base dei dati disponibili, non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata.

Pazienti con insufficienza epatica

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Classi A e B di Child-Pugh). Non sono disponibili informazioni su pazienti con grave insufficienza epatica (classe C di Child-Pugh). In tali pazienti si deve gestire con cautela la posologia e monitorare lo stato dei pazienti relativamente a elettroliti e volemia (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione anziana

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Samsca non è raccomandato nei pazienti pediatrici.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Da somministrare preferibilmente al mattino, indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua, senza masticare. Non prendere Samsca con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Anuria
- Deplezione volemica
- Iponatremia ipovolemica
- Ipernatremia
- Pazienti non in grado di avvertire sete
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Urgente esigenza di elevare i livelli di sodio plasmatico in acuto

Tolvaptan non è stato studiato in situazioni in cui è necessario con urgenza elevare i livelli di sodio plasmatico in acuto. Per tali pazienti, si deve considerare un trattamento di tipo alternativo.

Accesso all'acqua

Tolvaptan può causare effetti indesiderati correlati a perdita idrica, come sete, secchezza delle fauci e disidratazione (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti devono avere accesso all'acqua ed essere in grado di bere quantità sufficienti di acqua. Se pazienti soggetti a limitata assunzione di acqua vengono trattati con tolvaptan, si deve usare particolare cautela per evitare il rischio di iperdisidratazione.

Disidratazione

Lo stato volemico deve essere monitorato nei pazienti che assumono tolvaptan, poiché il trattamento con tolvaptan può causare grave disidratazione, un fattore di rischio per la disfunzione renale. Se i pazienti evidenziano disidratazione, prendere le misure del caso, che possono includere la necessità di interrompere o ridurre la dose di tolvaptan e aumentare l'assunzione di liquidi.

Ostruzione dell'efflusso urinario

Si deve assicurare l'efflusso urinario. I pazienti con parziale ostruzione dell'efflusso urinario, ad esempio pazienti con ipertrofia prostatica o insufficienza della minzione, sono a maggior rischio di sviluppo di ritenzione acuta.

Equilibrio idroelettrolitico

Lo stato idroelettrolitico deve essere monitorato in tutti i pazienti, e specialmente nei pazienti con insufficienza renale ed epatica. La somministrazione di tolvaptan può causare innalzamenti troppo rapidi del sodio plasmatico (≥ 12 mmol/l ogni 24 ore, vedere sotto); pertanto, il monitoraggio dei livelli plasmatici di sodio in tutti i pazienti deve avvenire entro 4-6 ore dall' inizio del trattamento. Nei primi 1-2 giorni e fino alla stabilizzazione della dose di tolvaptan, lo stato relativamente a livelli di sodio e a volemia deve essere monitorato almeno ogni 6 ore.

Correzione troppo rapida del sodio plasmatico

I pazienti che presentano concentrazioni plasmatiche molto basse di sodio al basale possono essere maggiormente a rischio di una correzione troppo rapida del sodio.

Se la velocità di correzione dell'iponatremia è eccessiva (aumento ≥ 12 mmol/l/24 ore) vi è la possibilità di demielinizzazione osmotica, con conseguente disartria, mutismo, disfagia, letargia, turbe della sfera affettiva, quadriparesi spastica, crisi convulsive, coma o decesso. Pertanto, dopo l'inizio del trattamento i pazienti devono essere attentamente monitorati per i livelli di sodio e la volemia (vedere sopra).

Per minimizzare il rischio di una correzione troppo rapida dell'iponatremia, l'aumento del sodio plasmatico deve essere inferiore a 10-12 mmol/l/24 ore, e inferiore a 18 mmol/l/48 ore. Pertanto, ai primi stadi della fase di trattamento vengono applicati limiti precauzionali più rigorosi.

Se la correzione del sodio supera rispettivamente 6 mmol/l nelle prime 6 ore di somministrazione o 8 mmol/l durante le prime 6-12 ore, si deve considerare la possibilità che tale correzione sia eccessivamente rapida. Si devono monitorare con maggiore frequenza i livelli plasmatici di sodio in questi pazienti e si raccomanda la somministrazione di una soluzione ipotonica. In presenza di innalzamenti del sodio plasmatico ≥ 12 mmol/l entro 24 ore, o ≥ 18 mmol/l entro 48 ore, interrompere in modo temporaneo o permanente il trattamento con tolvaptan e somministrare una soluzione ipotonica.

Nei pazienti a maggior rischio di sindromi demielinizzanti, ad esempio i pazienti con ipossia, alcolismo o denutrizione, può essere indicata una velocità di correzione del sodio inferiore rispetto ai pazienti privi di fattori di rischio; tali pazienti devono essere gestiti con molta cautela.

I pazienti che hanno ricevuto altri trattamenti per l'iponatremia o medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio (vedere paragrafo 4.5) prima dell'inizio della terapia con Samsca devono essere gestiti con molta cautela. Questi pazienti possono essere a rischio maggiore di sviluppare una correzione rapida del sodio plasmatico nei primi 1-2 giorni di trattamento, a causa di possibili effetti additivi.

La somministrazione concomitante di Samsca con altri trattamenti per l'iponatremia e medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Diabete mellito

I pazienti diabetici con elevata concentrazione di glucosio (ad es. oltre 300 mg/dl) possono presentare pseudoiponatremia. Questa condizione deve essere esclusa prima e durante il trattamento con tolvaptan.

Tolvaptan può causare iperglicemia (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, si devono gestire con cautela i pazienti diabetici trattati con tolvaptan. Questo vale in particolare per i pazienti con diabete di tipo II non adeguatamente controllato.

Epatotossicità

Sono state osservate lesioni al fegato indotte dal medicinale in studi clinici relativi a una diversa indicazione (malattia policistica renale autosomica dominante) con l'uso a lungo termine di tolvaptan a dosi superiori all'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.8).

In questi studi clinici, aumenti clinicamente significativi (maggiori di 3 volte il limite superiore normale) nella alanina-aminotransferasi sierica (ALT), insieme ad aumenti clinicamente significativi (maggiori di 2 volte il limite superiore normale) nella bilirubina sierica totale, sono stati osservati in 3 pazienti trattati con tolvaptan. Inoltre, una maggiore incidenza di aumenti significativi della ALT è stata osservata in pazienti trattati con tolvaptan [4,4% (42/958)] rispetto ai soggetti trattati con placebo [1,0% (5/484)]. Un aumento (> 3 volte il LSU nella aspartato-aminotransferasi sierica (AST)

è stato osservato nel 3,1% (30/958) dei pazienti trattati con tolvaptan e nello 0,8% dei pazienti (4/484) che hanno ricevuto placebo. La maggior parte delle anomalie degli enzimi epatici è stata osservata durante i primi 18 mesi di trattamento. Gli aumenti sono gradualmente migliorati dopo l'interruzione di tolvaptan. Questi risultati possono suggerire che tolvaptan può causare lesioni epatiche irreversibili e potenzialmente fatali.

Prove di funzionalità epatica devono essere tempestivamente eseguite in pazienti trattati con tolvaptan che riportano sintomi indicativi di lesione epatica, comprendenti affaticamento, anoressia, dolore al quadrante superiore destro dell'addome, urine scure o itterizia. Se si sospetta una lesione epatica, tolvaptan deve essere tempestivamente interrotto, deve essere iniziato un trattamento adeguato ed eseguite indagini per determinare la causa probabile. Tolvaptan non deve essere ripreso nei pazienti a meno che la causa della lesione epatica osservata non sia stata definitivamente stabilita come non correlata al trattamento con tolvaptan.

Lattosio e intolleranza al galattosio

Samsca contiene lattosio come eccipiente. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori del CYP3A4

Le concentrazioni plasmatiche di tolvaptan sono state aumentate fino a 5,4 volte l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) in seguito alla somministrazione di forti inibitori del CYP3A4. Si deve usare cautela nel cosomministrare inibitori del CYP3A4 (ad es. chetoconazolo, antibiotici macrolidi, diltiazem) e tolvaptan (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di succo di pompelmo e tolvaptan ha portato a un aumento di 1,8 volte nell'esposizione a tolvaptan. I pazienti che assumono tolvaptan devono evitare l'ingestione di succo di pompelmo.

Induttori del CYP3A4

Le concentrazioni plasmatiche di tolvaptan sono state ridotte fino a 87% (AUC) in seguito alla somministrazione di induttori del CYP3A4. Esercitare cautela nella somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, barbiturici) e tolvaptan.

Substrati del CYP3A4

In soggetti sani tolvaptan, un substrato del CYP3A4, non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche di alcuni altri substrati del CYP3A4 (ad es. warfarin o amiodarone). Tolvaptan ha aumentato di 1,3 – 1,5 volte i livelli plasmatici di lovastatina. Sebbene tale aumento non abbia rilevanza clinica, è indicativo del potenziale di tolvaptan nell'aumentare l'esposizione ai substrati del CYP3A4.

Diuretici

Sebbene non sembri esservi un effetto sinergico o additivo con l'uso concomitante di tolvaptan e diuretici dell'ansa e tiazidici, ciascuna di queste classi di sostanze può potenzialmente causare grave disidratazione, un fattore di rischio per la disfunzione renale. Se i pazienti evidenziano disidratazione o disfunzione renale, prendere le misure del caso, che possono includere la necessità di interrompere o ridurre le dosi di tolvaptan e/o dei diuretici, aumentare l'assunzione di liquidi, valutare ed affrontare altre potenziali cause di disfunzione renale o disidratazione.

Digossina

Le concentrazioni di digossina allo *steady-state* sono state aumentate (aumento di 1,3 volte della concentrazione plasmatica massima osservata [C_{max}] e di 1,2 volte dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo nell'arco dell'intervallo di dosaggio [AUC_{τ}]) quando somministrato con dosi multiple giornaliere di dosi da 60 mg di tolvaptan. Pertanto, i pazienti che ricevono digossina devono essere valutati per eccessivi effetti della digossina durante il trattamento con tolvaptan.

Warfarin

Non vi è evidenza di interazioni clinicamente significative con warfarin.

Somministrazione concomitante con altri trattamenti per l'iponatremia e medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio

Non c'è esperienza in studi clinici controllati relativamente all'uso concomitante di Samsca con altri trattamenti per l'iponatremia quali soluzione salina ipertonica, formulazioni orali di sodio e medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio. I medicinali ad elevato contenuto di sodio, come preparati analgesici effervescenti e alcuni trattamenti per la dispepsia contenenti sodio, possono anch'essi aumentare la concentrazione plasmatica di sodio. L'uso concomitante di Samsca con altri trattamenti per l'iponatremia o altri medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio può determinare un rischio maggiore di sviluppare una rapida correzione del sodio plasmatico (vedere paragrafo 4.4) e pertanto non è raccomandato.

Somministrazione concomitante con analoghi della vasopressina

Oltre al suo effetto acquaretico renale, tolvaptan è in grado di bloccare i recettori V2 della vasopressina vascolari coinvolti nel rilascio di fattori della coagulazione (es. fattore di von Willebrand) dalle cellule endoteliali. Pertanto, l'effetto degli analoghi della vasopressina come la desmopressina può essere attenuato in pazienti che usano tali analoghi per la prevenzione delle emorragie, se somministrati in concomitanza con tolvaptan.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tolvaptan in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Le donne in età fertile devono fare uso di adeguate misure contraccettive durante l'uso di tolvaptan. Samsca non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se tolvaptan sia escreto nel latte materno umano. Studi condotti su ratti hanno mostrato l'escrezione di tolvaptan nel latte delle femmine.

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Samsca è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Al momento di guidare veicoli o di usare macchinari, si deve considerare la possibilità del verificarsi di occasionali capogiri, astenia o sincope.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di reazioni avverse di tolvaptan si basa su un database di studi clinici comprendente 3294 pazienti trattati con tolvaptan ed è coerente con la farmacologia del principio attivo. Le frequenze corrispondono a molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse riportate in pazienti con iponatremia

Le reazioni avverse prevedibili dal punto di vista della farmacodinamica e riportate più comunemente sono sete, secchezza della bocca e pollachiuria, rispettivamente in circa il 18%, il 9% e il 6% dei pazienti.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune: polidipsia, disidratazione, iperkaliemia, iperglicemia, ridotto appetito
Patologie del sistema nervoso	Non comune: disgeusia
Patologie vascolari	Comune: ipotensione ortostatica
Patologie gastrointestinali	Molto comune: nausea Comune: stipsi, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: ecchimosi, prurito
Patologie renali e urinarie	Comune: pollachiuria, poliuria Non comune: compromissione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: sete Comune: astenia, piresia
Esami diagnostici	Comune: aumentata creatininemia
Procedure mediche e chirurgiche	Comune: rapida correzione dell'iponatremia, talvolta con conseguenti sintomi neurologici

In studi clinici su altre indicazioni sono stati osservati gli effetti indesiderati seguenti:

Comune: aumento dell'alanina-aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento dell'aspartato-aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), ipernatremia, ipoglicemia, iperuricemia, sincope, capogiri, cefalea, sensazione di malessere, diarrea, ematuria.

Non comune: aumento della bilirubina (vedere paragrafo 4.4), rash pruriginoso.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Singole dosi fino a 480 mg e dosi multiple fino a 300 mg al giorno, per 5 giorni, sono state ben tollerate in studi clinici su volontari sani.

La dose letale mediana orale (LD₅₀) di tolvaptan nei ratti e nei cani è > 2000 mg/kg. Non è stata osservata mortalità in ratti o cani dopo singole dosi orali di 2000 mg/kg (massima dose attuabile). Una dose orale singola di 2000 mg/kg è risultata letale nei topi, e i sintomi di tossicità nei topi colpiti comprendevano ridotta attività locomotoria, instabilità dell'andatura, tremori e ipotermia.

È prevista una profusa e prolungata acquaresi (escrezione di acqua senza soluto). Si deve mantenere un'adeguata assunzione di liquidi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti della vasopressina, codice ATC: C03XA01

Tolvaptan è un antagonista selettivo del recettore V₂ della vasopressina, con affinità per il recettore V₂ superiore rispetto a quella dell'arginina vasopressina nativa. Se assunto per via orale, dosi da 15 a 60 mg di tolvaptan causano un aumento dell'escrezione urinaria portando ad aumentata acquaresi, ridotta osmolalità urinaria e a maggiori concentrazioni di sodio plasmatico. L'escrezione di sodio e potassio nelle urine non è interessata in modo significativo. I metaboliti di tolvaptan non sembrano avere una rilevante attività farmacologica a concentrazioni cliniche nell'uomo.

La somministrazione orale di dosi di tolvaptan da 15 a 120 mg ha prodotto un aumento significativo della velocità di escrezione urinaria entro 2 ore dall'assunzione. L'aumento del volume urinario nelle 24 ore era dose-dipendente. In seguito a singole dosi orali di 15-60 mg, le velocità di escrezione urinaria si sono ripristinate ai livelli basali dopo 24 ore. Durante le ore da 0 a 12, in media sono stati escreti circa 7 litri, indipendentemente dalla dose. Dosi nettamente superiori di tolvaptan producono risposte più sostenute senza influire sui volumi escreti, poiché concentrazioni attive di tolvaptan sono presenti per periodi più lunghi.

Iponatremia

In 2 studi clinici pivotal, in doppio cieco e controllati verso placebo, un totale di 424 pazienti con iponatremia euvolemica o ipervolemica (sodio plasmatico < 135 mEq/l) di diversa eziologia (insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, SIADH e altro) hanno ricevuto per 30 giorni tolvaptan (n=216) o placebo (n=208), a una dose iniziale di 15 mg/die. Tale dose poteva essere aumentata a 30 e 60 mg/die, a seconda della risposta, utilizzando uno schema di aggiustamento della posologia di 3 giorni. La concentrazione media di sodio plasmatico all'ingresso nello studio era 129 mEq/l (*range* 114-136).

L'endpoint primario per questi studi era la AUC giornaliera media per il cambiamento dei livelli di sodio, dal basale al Giorno 4, e dal basale al Giorno 30. Tolvaptan si è dimostrato superiore al placebo ($p < 0,0001$) per entrambi i periodi in entrambi gli studi. L'effetto è stato riscontrato nella totalità dei pazienti, nel sottogruppo severo (sodio: < 130 mEq/l) e lieve (sodio: 130 - < 135 mEq/l) e per tutti i sottogruppi delle eziologie della patologia (ad es. insufficienza cardiaca, cirrosi, SIADH/altro). 7 giorni dopo la sospensione del trattamento, i valori di sodio erano scesi ai livelli dei pazienti trattati con il placebo.

Dopo 3 giorni di trattamento, dall'analisi congiunta dei due studi è emerso che i pazienti trattati con tolvaptan hanno raggiunto la normonatremia in misura 5 volte maggiore rispetto ai pazienti del gruppo placebo (49% contro 11%). Questo effetto perdurava fino al Giorno 30, quando più pazienti di tolvaptan rispetto al placebo presentavano ancora concentrazioni normali (60% contro 27%). Tali risposte sono state riscontrate nei pazienti indipendentemente dalla patologia di base. I risultati dell'autovalutazione dello stato di salute, con l'ausilio del Questionario sulla Salute SF-12 (*SF-12 Health Survey*) per i punteggi mentali, ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti per la terapia con tolvaptan rispetto al placebo.

I dati sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine di tolvaptan sono stati valutati per un massimo di 106 settimane all'interno di uno studio clinico su pazienti (di qualunque eziologia) che precedentemente avevano completato uno degli studi pivotal sull'iponatremia. Un totale di 111 pazienti ha iniziato il trattamento con tolvaptan in uno studio di estensione in aperto, indipendentemente dalla loro pregressa randomizzazione. Sono stati osservati miglioramenti del livello di sodio già dal primo giorno dopo la somministrazione, continuati per le valutazioni in fase di trattamento fino alla Settimana 106. Dopo sospensione della terapia, le concentrazioni di sodio plasmatico si sono ridotte approssimativamente ai valori basali, nonostante il ripristino della terapia standard.

Dati clinici da studi in altre popolazioni di pazienti

EVEREST [Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan, ossia Studio dei Risultati per l'Efficacia dell'Antagonismo della Vasopressina nell'Insufficienza Cardiaca con Tolvaptan] era uno studio clinico sull'esito a lungo termine, controllato e in doppio cieco su pazienti ricoverati per aggravamento dell'insufficienza cardiaca e segni e sintomi di sovraccarico volêmico. Nello studio sull'esito a lungo termine, un totale di 2072 pazienti ha ricevuto 30 mg di tolvaptan con le terapie standard (*standard care*, SC), mentre 2061 hanno ricevuto placebo con le SC. L'obiettivo primario dello studio era confrontare gli effetti di tolvaptan + SC rispetto a placebo + SC sul tempo alla mortalità per tutte le cause, e sul tempo al primo caso di mortalità cardiovascolare (CV) o ricovero per insufficienza cardiaca. Il trattamento con tolvaptan non ha avuto effetti favorevoli o sfavorevoli statisticamente significativi sulla sopravvivenza totale o sull'endpoint

combinato di mortalità CV o ricovero per insufficienza cardiaca; inoltre, non ha addotto evidenze convincenti di un beneficio rilevante dal punto di vista clinico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Dopo somministrazione orale tolvaptan viene assorbito in modo rapido, con concentrazioni plasmatiche di picco circa 2 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta di tolvaptan è circa 56%. La somministrazione con i pasti non ha effetto sulle concentrazioni plasmatiche. In seguito a singole dosi orali di ≥ 300 mg, le concentrazioni plasmatiche massime sembrano raggiungere un plateau, forse per via della saturazione dell'assorbimento. L'emivita di eliminazione terminale è di 8 ore circa e vengono ottenute concentrazioni di tolvaptan allo *steady-state* dopo la prima dose. Tolvaptan si lega in modo reversibile (98%) alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

Tolvaptan è metabolizzato ampiamente dal fegato. Meno dell'1% del principio attivo intatto viene escreto immodificato nelle urine. Gli esperimenti con tolvaptan radiomarcato hanno dimostrato che il 40% della radioattività è stata recuperata nelle urine e il 59% nelle feci, dove il tolvaptan immodificato rappresentava il 32% della radioattività. Tolvaptan è un componente solo secondario nel plasma (3%).

Linearità

Tolvaptan ha una farmacocinetica lineare per dosi da 15 a 60 mg.

Farmacocinetica in popolazioni particolari

La clearance di tolvaptan non è influenzata in modo significativo dall'età.

L'effetto di una funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (classi A e B di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di tolvaptan è stato studiato in 87 pazienti con malattia epatica di diversa eziologia. Non sono state riscontrate variazioni clinicamente significative nella clearance per dosi da 5 a 60 mg. Sono disponibili informazioni molto limitate su pazienti con grave insufficienza epatica (classe C di Child-Pugh).

In un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione in pazienti con edema epatico, la AUC di tolvaptan nei pazienti con insufficienza epatica grave (classe C di Child-Pugh) e lieve o moderata (classi A e B di Child-Pugh) superava di 3,1 e di 2,3 volte quella dei soggetti sani.

In un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione per pazienti con insufficienza cardiaca, le concentrazioni di tolvaptan nei pazienti con funzionalità renale leggermente (clearance della creatinina [C_{cr}] 50-80 ml/min) o moderatamente (C_{cr} 20-50 ml/min) compromessa non variavano in modo significativo rispetto alle concentrazioni di tolvaptan in pazienti con normale funzionalità renale (C_{cr} 80-150 ml/min). L'efficacia e la sicurezza di tolvaptan nei pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min non sono state valutate e, pertanto, non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno.

È stata rilevata teratogenicità nei conigli che hanno ricevuto 1000 mg/kg/die, 15 volte l'esposizione dalla dose raccomandata nell'uomo, sulla base della AUC). Non sono stati osservati effetti teratogeni nei conigli a dosi di 300 mg/kg/die (approssimativamente da 2,5 a 5,3 volte l'esposizione dalla dose raccomandata nell'uomo, sulla base della AUC).

In uno studio peri- e post-natale nei ratti, alla dose elevata di 1000 mg/kg/die sono state riscontrate ossificazione tardiva e ridotto peso corporeo alla nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Indigotina (E 132) lacca di alluminio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria in PVC/alluminio.
30 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria in PVC/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1LX
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/539/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/08/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Samsca 30 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di tolvaptan.

Eccipienti:

Ogni compressa contiene circa 74 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Blu, rotonda, leggermente convessa, con impresso "OTSUKA" e "30" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

In base all'esigenza di una fase iniziale di aggiustamento della dose, con attento monitoraggio dei livelli di sodio plasmatico e della volemia (vedere paragrafo 4.4), il trattamento con Samsca deve essere iniziato in ambito ospedaliero.

Posologia

Il trattamento con tolvaptan deve essere iniziato a una dose di 15 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a un massimo di 60 mg una volta al giorno, in base alla tollerabilità, per raggiungere il livello desiderato di sodio. Durante l'aggiustamento della dose, monitorare lo stato dei pazienti relativamente al livello di sodio e alla volemia (vedere paragrafo 4.4). In caso di insufficiente miglioramento dei livelli di sodio, si devono considerare altre opzioni terapeutiche, a sostituzione di tolvaptan o in aggiunta a tolvaptan. Per i pazienti con appropriato aumento dei livelli di sodio, la patologia di base e il sodio plasmatico devono essere monitorati con frequenza regolare, per valutare l'ulteriore esigenza di trattamento con tolvaptan. Nel contesto dell'iponatremia, la durata del trattamento è determinata dalla patologia di base e dalla sua terapia. Si prevede di proseguire la terapia con tolvaptan fino a trattare in misura adeguata la patologia di base, oppure fino a quando l'iponatremia cessa di essere un problema clinico.

Pazienti con insufficienza renale

Tolvaptan è controindicato nei pazienti anurici (vedere paragrafo 4.3).

Tolvaptan non è stato studiato in pazienti con grave insufficienza renale. L'efficacia e la sicurezza in questa popolazione non sono state ben determinate.

Sulla base dei dati disponibili, non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata.

Pazienti con insufficienza epatica

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Classi A e B di Child-Pugh). Non sono disponibili informazioni su pazienti con grave insufficienza epatica (classe C di Child-Pugh). In tali pazienti si deve gestire con cautela la posologia e monitorare lo stato dei pazienti relativamente a elettroliti e volemia (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione anziana

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni. Samsca non è raccomandato nei pazienti pediatrici.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Da somministrare preferibilmente al mattino, indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua, senza masticare. Non prendere Samsca con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Anuria
- Deplezione volemica
- Iponatremia ipovolemica
- Ipernatremia
- Pazienti non in grado di avvertire sete
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Urgente esigenza di elevare i livelli di sodio plasmatico in acuto

Tolvaptan non è stato studiato in situazioni in cui è necessario con urgenza elevare i livelli di sodio plasmatico in acuto. Per tali pazienti, si deve considerare un trattamento di tipo alternativo.

Accesso all'acqua

Tolvaptan può causare effetti indesiderati correlati a perdita idrica, come sete, secchezza delle fauci e disidratazione (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i pazienti devono avere accesso all'acqua ed essere in grado di bere quantità sufficienti di acqua. Se i pazienti soggetti a limitata assunzione di acqua vengono trattati con tolvaptan, si deve usare particolare cautela per evitare il rischio di iperdisidratazione.

Disidratazione

Lo stato volemico deve essere monitorato nei pazienti che assumono tolvaptan, poiché il trattamento con tolvaptan può causare grave disidratazione, un fattore di rischio per la disfunzione renale. Se i pazienti evidenziano disidratazione, prendere le misure del caso, che possono includere la necessità di interrompere o ridurre la dose di tolvaptan e accrescere l'assunzione di liquidi.

Ostruzione dell'efflusso urinario

Si deve assicurare l'efflusso urinario. I pazienti con parziale ostruzione dell'efflusso urinario, ad esempio pazienti con ipertrofia prostatica o insufficienza della minzione, sono a maggior rischio di sviluppo di ritenzione acuta.

Equilibrio idroelettrolitico

Lo stato idroelettrolitico deve essere monitorato in tutti i pazienti, e specialmente nei pazienti con

insufficienza renale ed epatica. La somministrazione di tolvaptan può causare innalzamenti troppo rapidi del sodio plasmatico (≥ 12 mmol/l ogni 24 ore, vedere sotto); pertanto, il monitoraggio dei livelli plasmatici di sodio in tutti i pazienti deve avvenire entro 4-6 ore dall'inizio del trattamento. Nei primi 1-2 giorni e fino alla stabilizzazione della dose di tolvaptan, lo stato relativamente a livelli di sodio e a volemia deve essere monitorato almeno ogni 6 ore.

Correzione troppo rapida del sodio plasmatico

I pazienti che presentano concentrazioni plasmatiche molto basse di sodio al basale possono essere maggiormente a rischio di una correzione troppo rapida del sodio.

Se la velocità di correzione dell'iponatremia è eccessiva (aumento ≥ 12 mmol/l/24 ore) vi è la possibilità di demielinizzazione osmotica, con conseguente disartria, mutismo, disfagia, letargia, turbe della sfera affettiva, quadriparesi spastica, crisi convulsive, coma o decesso. Pertanto, dopo l'inizio del trattamento i pazienti devono essere attentamente monitorati per i livelli di sodio e la volemia (vedere sopra).

Per minimizzare il rischio di una correzione troppo rapida dell'iponatremia, l'aumento del sodio plasmatico deve essere inferiore a 10-12 mmol/l/24 ore, e inferiore a 18 mmol/l/48 ore. Pertanto, ai primi stadi della fase di trattamento vengono applicati limiti precauzionali più rigorosi.

Se la correzione del sodio supera rispettivamente 6 mmol/l nelle prime 6 ore di somministrazione o 8 mmol/l durante le prime 6-12 ore, si deve considerare la possibilità che tale correzione sia eccessivamente rapida. Si devono monitorare con maggiore frequenza i livelli plasmatici di sodio in questi pazienti e si raccomanda la somministrazione di una soluzione ipotonica. In presenza di innalzamenti del sodio plasmatico ≥ 12 mmol/l entro 24 ore, o ≥ 18 mmol/l entro 48 ore, interrompere in modo temporaneo o permanente il trattamento con tolvaptan e somministrare una soluzione ipotonica.

Nei pazienti a maggior rischio di sindromi demielinizzanti, ad esempio i pazienti con ipossia, alcolismo o denutrizione, può essere indicata una velocità di correzione del sodio inferiore rispetto ai pazienti privi di fattori di rischio; tali pazienti devono essere gestiti con molta cautela.

I pazienti che hanno ricevuto altri trattamenti per l'iponatremia o medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio (vedere paragrafo 4.5) prima dell'inizio della terapia con Samsca devono essere gestiti con molta cautela. Questi pazienti possono essere a rischio maggiore di sviluppare una correzione rapida del sodio plasmatico nei primi 1-2 giorni di trattamento, a causa di possibili effetti additivi.

La somministrazione concomitante di Samsca con altri trattamenti per l'iponatremia e medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Diabete mellito

I pazienti diabetici con elevata concentrazione di glucosio (ad es. oltre 300 mg/dl) possono presentare pseudoiponatremia. Questa condizione deve essere esclusa prima e durante il trattamento con tolvaptan.

Tolvaptan può causare iperglicemia (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, si devono gestire con cautela i pazienti diabetici trattati con tolvaptan. Questo vale in particolare per i pazienti con diabete di tipo II non adeguatamente controllato.

Epatotossicità

Sono state osservate lesioni al fegato indotte dal medicinale in studi clinici relativi a una diversa indicazione (malattia policistica renale autosomica dominante) con l'uso a lungo termine di tolvaptan a dosi superiori all'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.8).

In questi studi clinici, aumenti clinicamente significativi (maggiori di 3 volte il limite superiore normale) nella alanina-aminotransferasi sierica (ALT), insieme ad aumenti clinicamente significativi (maggiori di 2 volte il limite superiore normale) nella bilirubina sierica totale sono stati osservati in 3 pazienti trattati con tolvaptan. Inoltre, una maggiore incidenza di aumenti significativi della ALT è stata osservata in pazienti trattati con tolvaptan [4,4% (42/958)] rispetto ai soggetti trattati con placebo [1,0% (5/484)]. Un aumento (> 3 volte il LSU nella aspartato-aminotransferasi sierica (AST) è stato osservato nel 3,1% (30/958) dei pazienti trattati con tolvaptan e nello 0,8% (4/484) dei pazienti che hanno ricevuto placebo. La maggior parte delle anomalie degli enzimi epatici è stata osservata

durante i primi 18 mesi di trattamento. Gli aumenti sono gradualmente migliorati dopo l'interruzione di tolvaptan. Questi risultati possono suggerire che tolvaptan può causare lesioni epatiche irreversibili e potenzialmente fatali.

Prove di funzionalità epatica devono essere tempestivamente eseguite in pazienti trattati con tolvaptan che riportano sintomi indicativi di lesione epatica, comprendenti affaticamento, anoressia, dolore al quadrante superiore destro dell'addome, urine scure o itterizia. Se si sospetta una lesione epatica, tolvaptan deve essere tempestivamente interrotto, deve essere iniziato un trattamento adeguato ed eseguite indagini per determinare la causa probabile. Tolvaptan non deve essere ripreso nei pazienti a meno che la causa della lesione epatica osservata non sia stata definitivamente stabilita come non correlata al trattamento con tolvaptan.

Lattosio e intolleranza al galattosio

Samsca contiene lattosio come eccipiente. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Inibitori del CYP3A4

Le concentrazioni plasmatiche di tolvaptan sono state aumentate fino a 5,4 volte l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) in seguito alla somministrazione di forti inibitori del CYP3A4. Si deve usare cautela nel cosomministrare inibitori del CYP3A4 (ad es. chetoconazolo, antibiotici macrolidi, diltiazem) e tolvaptan (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di succo di pompelmo e tolvaptan ha portato a un aumento di 1,8 volte nell'esposizione a tolvaptan. I pazienti che assumono tolvaptan devono evitare l'ingestione di succo di pompelmo.

Induttori del CYP3A4

Le concentrazioni plasmatiche di tolvaptan sono state ridotte fino a 87% (AUC) in seguito alla somministrazione di induttori del CYP3A4. Esercitare cautela nella somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, barbiturici) e tolvaptan.

Substrati del CYP3A4

In soggetti sani tolvaptan, un substrato del CYP3A4, non ha avuto effetti sulle concentrazioni plasmatiche di alcuni altri substrati del CYP3A4 (ad es. warfarin o amiodarone). Tolvaptan ha aumentato di 1,3 – 1,5 volte i livelli plasmatici di lovastatina. Sebbene tale aumento non abbia rilevanza clinica, è indicativo del potenziale di tolvaptan nell'aumentare l'esposizione ai substrati del CYP3A4.

Diuretici

Sebbene non sembri esservi un effetto sinergico o additivo con l'uso concomitante di tolvaptan e diuretici dell'ansa e tiazidici, ciascuna di queste classi di agenti può potenzialmente causare grave disidratazione, un fattore di rischio per la disfunzione renale. Se i pazienti evidenziano disidratazione o disfunzione renale, prendere le misure del caso, che possono includere la necessità di interrompere o ridurre le dosi di tolvaptan e/o dei diuretici, accrescere l'assunzione di liquidi, valutare ed affrontare altre potenziali cause di disfunzione renale o disidratazione.

Digossina

Le concentrazioni di digossina allo *steady-state* sono state aumentate (aumento di 1,3 volte della concentrazione plasmatica massima osservata [C_{max}] e di 1,2 volte dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo nell'arco dell'intervallo di dosaggio [AUC_{τ}]) quando somministrato con dosi multiple giornaliere di dosi da 60 mg di tolvaptan. Pertanto, i pazienti che ricevono digossina devono essere valutati per eccessivi effetti della digossina durante il trattamento con tolvaptan.

Warfarin

Non vi è evidenza di interazioni clinicamente significative con warfarin.

Somministrazione concomitante con altri trattamenti per l'iponatremia e medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio

Non c'è esperienza in studi clinici controllati relativamente all'uso concomitante di Samsca con altri trattamenti per l'iponatremia quali soluzione salina ipertonica, formulazioni orali di sodio e medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio. I medicinali ad elevato contenuto di sodio, come preparati analgesici effervescenti e alcuni trattamenti per la dispepsia contenenti sodio, possono anch'essi aumentare la concentrazione plasmatica di sodio. L'uso concomitante di Samsca con altri trattamenti per l'iponatremia o altri medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di sodio può determinare un rischio maggiore di sviluppare una rapida correzione del sodio plasmatico (vedere paragrafo 4.4) e pertanto non è raccomandato.

Somministrazione concomitante con analoghi della vasopressina

Oltre al suo effetto acquaretico renale, tolvaptan è in grado di bloccare i recettori V2 della vasopressina vascolari coinvolti nel rilascio di fattori della coagulazione (es. fattore di von Willebrand) dalle cellule endoteliali. Pertanto, l'effetto degli analoghi della vasopressina come la desmopressina può essere attenuato in pazienti che usano tali analoghi per la prevenzione delle emorragie, se somministrati in concomitanza con tolvaptan.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tolvaptan in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Le donne in età fertile devono fare uso di adeguate misure contraccettive durante l'uso di tolvaptan. Samsca non deve essere usato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se tolvaptan sia escreto nel latte materno umano. Studi condotti su ratti hanno mostrato l'escrezione di tolvaptan nel latte delle femmine.

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Samsca è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Al momento di guidare veicoli o di usare macchinari, si deve considerare la possibilità del verificarsi di occasionali capogiri, astenia o sincope.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di reazioni avverse di tolvaptan si basa su un database di studi clinici comprendente 3294 pazienti trattati con tolvaptan ed è coerente con la farmacologia del principio attivo. Le frequenze corrispondono a molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse riportate in pazienti con iponatremia

Le reazioni avverse prevedibili dal punto di vista della farmacodinamica e riportate più comunemente sono sete, secchezza della bocca e pollachiuria, rispettivamente in circa il 18%, il 9% e il 6% dei pazienti.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune: polidipsia, disidratazione, iperkaliemia, iperglicemia, ridotto appetito
Patologie del sistema nervoso	Non comune: disgeusia
Patologie vascolari	Comune: ipotensione ortostatica
Patologie gastrointestinali	Molto comune: nausea Comune: stipsi, secchezza delle fauci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: ecchimosi, prurito
Patologie renali e urinarie	Comune: pollachiuria, poliuria Non comune: compromissione renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: sete Comune: astenia, piresia
Esami diagnostici	Comune: aumentata creatininemia
Procedure mediche e chirurgiche	Comune: rapida correzione dell'iponatremia, talvolta con conseguenti sintomi neurologici

In studi clinici su altre indicazioni sono stati osservati gli effetti indesiderati seguenti:

Comune: aumento dell'alanina-aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), aumento dell'aspartato-aminotransferasi (vedere paragrafo 4.4), ipernatremia, ipoglicemia, iperuricemia, sincope, capogiri, cefalea, sensazione di malessere, diarrea, ematuria.

Non comune: aumento della bilirubina (vedere paragrafo 4.4), rash pruriginoso.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Singole dosi fino a 480 mg e dosi multiple fino a 300 mg al giorno, per 5 giorni, sono state ben tollerate in studi clinici su volontari sani.

La dose letale mediana orale (LD₅₀) di tolvaptan nei ratti e nei cani è > 2000 mg/kg. Non è stata osservata mortalità in ratti o cani dopo singole dosi orali di 2000 mg/kg (massima dose attuabile). Una dose orale singola di 2000 mg/kg è risultata letale nei topi, e i sintomi di tossicità nei topi colpiti comprendevano ridotta attività locomotoria, instabilità dell'andatura, tremori e ipotermia.

È prevista una profusa e prolungata acquaresi (escrezione di acqua senza soluto). Si deve mantenere un'adeguata assunzione di liquidi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti della vasopressina, codice ATC: C03XA01

Tolvaptan è un antagonista selettivo del recettore V₂ della vasopressina, con affinità per il recettore V₂ superiore rispetto a quella dell'arginina vasopressina nativa. Se assunto per via orale, dosi da 15 a 60 mg di tolvaptan causano un aumento dell'escrezione urinaria portando ad aumentata acquaresi, ridotta osmolalità urinaria e a maggiori concentrazioni di sodio plasmatico. L'escrezione di sodio e potassio nelle urine non è interessata in modo significativo. I metaboliti di tolvaptan non sembrano avere una rilevante attività farmacologica a concentrazioni cliniche nell'uomo.

La somministrazione orale di dosi di tolvaptan da 15 a 120 mg ha prodotto un aumento significativo della velocità di escrezione urinaria entro 2 ore dall'assunzione. L'aumento del volume urinario nelle 24 ore era dose-dipendente. In seguito a singole dosi orali di 15-60 mg, le velocità di escrezione urinaria si sono ripristinate ai livelli basali dopo 24 ore. Durante le ore da 0 a 12, in media sono stati escreti circa 7 litri, indipendentemente dalla dose. Dosi nettamente superiori di tolvaptan producono risposte più sostenute senza influire sui volumi escreti, poiché concentrazioni attive di tolvaptan sono presenti per periodi più lunghi.

Iponatremia

In 2 studi clinici pivotal, in doppio cieco e controllati verso placebo, un totale di 424 pazienti con iponatremia euvolemica o ipervolemica (sodio plasmatico < 135 mEq/l) di diversa eziologia (insufficienza cardiaca, cirrosi epatica, SIADH e altro) hanno ricevuto per 30 giorni tolvaptan (n=216) o placebo (n=208), a una dose iniziale di 15 mg/die. Tale dose poteva essere aumentata a 30 e 60 mg/die, a seconda della risposta, utilizzando uno schema di aggiustamento della posologia di 3 giorni. La concentrazione media di sodio plasmatico all'ingresso nello studio era 129 mEq/l (*range* 114-136).

L'endpoint primario per questi studi era la AUC giornaliera media per il cambiamento dei livelli di sodio, dal basale al Giorno 4, e dal basale al Giorno 30. Tolvaptan si è dimostrato superiore al placebo ($p < 0,0001$) per entrambi i periodi in entrambi gli studi. L'effetto è stato riscontrato nella totalità dei pazienti, nel sottogruppo severo (sodio: < 130 mEq/l) e lieve (sodio: 130 - < 135 mEq/l) e per tutti i sottogruppi delle eziologie della patologia (ad es. insufficienza cardiaca, cirrosi, SIADH/altro). 7 giorni dopo la sospensione del trattamento, i valori di sodio erano scesi ai livelli dei pazienti trattati con il placebo.

Dopo 3 giorni di trattamento, dall'analisi congiunta dei due studi è emerso che i pazienti trattati con tolvaptan hanno raggiunto la normonatremia in misura 5 volte maggiore rispetto ai pazienti del gruppo placebo (49% contro 11%). Questo effetto perdurava fino al Giorno 30, quando più pazienti di tolvaptan rispetto al placebo presentavano ancora concentrazioni normali (60% contro 27%). Tali risposte sono state riscontrate nei pazienti indipendentemente dalla patologia di base. I risultati dell'autovalutazione dello stato di salute, con l'ausilio del Questionario sulla Salute SF-12 (*SF-12 Health Survey*) per i punteggi mentali, ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti per la terapia con tolvaptan rispetto al placebo.

I dati sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine di tolvaptan sono stati valutati per un massimo di 106 settimane all'interno di uno studio clinico su pazienti (di qualunque eziologia) che precedentemente avevano completato uno degli studi pivotal sull'iponatremia. Un totale di 111 pazienti ha iniziato il trattamento con tolvaptan in uno studio di estensione in aperto, indipendentemente dalla loro pregressa randomizzazione. Sono stati osservati miglioramenti del livello di sodio già dal primo giorno dopo la somministrazione, continuati per le valutazioni in fase di trattamento fino alla Settimana 106. Dopo sospensione della terapia, le concentrazioni di sodio plasmatico si sono ridotte approssimativamente ai valori basali, nonostante il ripristino della terapia standard.

Dati clinici da studi in altre popolazioni di pazienti

EVEREST [Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan, ossia Studio dei Risultati per l'Efficacia dell'Antagonismo della Vasopressina nell'Insufficienza Cardiaca con Tolvaptan] era uno studio clinico sull'esito a lungo termine, controllato e in doppio cieco su pazienti ricoverati per aggravamento dell'insufficienza cardiaca e segni e sintomi di sovraccarico volemico. Nello studio sull'esito a lungo termine, un totale di 2072 pazienti ha ricevuto 30 mg di tolvaptan con le terapie standard (*standard care*, SC), mentre 2061 hanno ricevuto placebo con le SC. L'obiettivo primario dello studio era confrontare gli effetti di tolvaptan + SC rispetto a placebo + SC sul tempo alla mortalità per tutte le cause, e sul tempo al primo caso di mortalità cardiovascolare (CV) o ricovero per insufficienza cardiaca. Il trattamento con tolvaptan non ha avuto effetti favorevoli o sfavorevoli statisticamente significativi sulla sopravvivenza totale o sull'endpoint

combinato di mortalità CV o ricovero per insufficienza cardiaca; inoltre, non ha addotto evidenze convincenti di un beneficio rilevante dal punto di vista clinico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Dopo somministrazione orale tolvaptan viene assorbito in modo rapido, con concentrazioni plasmatiche di picco circa 2 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta di tolvaptan è circa 56%. La somministrazione con i pasti non ha effetto sulle concentrazioni plasmatiche. In seguito a singole dosi orali di ≥ 300 mg, le concentrazioni plasmatiche massime sembrano raggiungere un plateau, forse per via della saturazione dell'assorbimento. L'emivita di eliminazione terminale è di 8 ore circa e vengono ottenute concentrazioni di tolvaptan allo *steady-state* dopo la prima dose. Tolvaptan si lega in modo reversibile (98%) alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

Tolvaptan è metabolizzato ampiamente dal fegato. Meno dell'1% del principio attivo intatto viene escreto immodificato nelle urine. Gli esperimenti con tolvaptan radiomarcato hanno dimostrato che il 40% della radioattività è stata recuperata nelle urine e il 59% nelle feci, dove il tolvaptan immodificato rappresentava il 32% della radioattività. Tolvaptan è un componente solo secondario nel plasma (3%).

Linearità

Tolvaptan ha una farmacocinetica lineare per dosi da 15 a 60 mg.

Farmacocinetica in popolazioni particolari

La clearance di tolvaptan non è influenzata in modo significativo dall'età.

L'effetto di una funzionalità epatica lievemente o moderatamente compromessa (classi A e B di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di tolvaptan è stato studiato in 87 pazienti con malattia epatica di diversa eziologia. Non sono state riscontrate variazioni clinicamente significative nella clearance per dosi da 5 a 60 mg. Sono disponibili informazioni molto limitate su pazienti con grave insufficienza epatica (classe C di Child-Pugh).

In un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione in pazienti con edema epatico, la AUC di tolvaptan nei pazienti con insufficienza epatica grave (classe C di Child-Pugh) e lieve o moderata (classi A e B di Child-Pugh) superava di 3,1 e di 2,3 volte quella dei soggetti sani.

In un'analisi sulla farmacocinetica di popolazione per pazienti con insufficienza cardiaca, le concentrazioni di tolvaptan nei pazienti con funzionalità renale leggermente (clearance della creatinina [C_{cr}] 50-80 ml/min) o moderatamente (C_{cr} 20-50 ml/min) compromessa non variavano in modo significativo rispetto alle concentrazioni di tolvaptan in pazienti con normale funzionalità renale (C_{cr} 80-150 ml/min). L'efficacia e la sicurezza di tolvaptan nei pazienti con clearance della creatinina < 10 ml/min non sono state valutate e, pertanto, non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno.

È stata rilevata teratogenicità nei conigli che hanno ricevuto 1000 mg/kg/die, 15 volte l'esposizione dalla dose raccomandata nell'uomo, sulla base della AUC). Non sono stati osservati effetti teratogeni nei conigli a dosi di 300 mg/kg/die (approssimativamente da 2,5 a 5,3 volte l'esposizione dalla dose raccomandata nell'uomo, sulla base della AUC).

In uno studio peri- e post-natale nei ratti, alla dose elevata di 1000 mg/kg/die sono state riscontrate ossificazione tardiva e ridotto peso corporeo alla nascita.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Indigotina (E 132) lacca di alluminio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria in PVC/alluminio.
30 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria in PVC/alluminio.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1LX
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/539/003-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/08/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.