

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Samsca 7,5 mg compresse
Samsca 15 mg compresse
Samsca 30 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Samsca 7,5 mg compresse

Ogni compressa contiene 7,5 mg di tolvaptan.
Eccipiente con effetti noti
51 mg di lattosio (sotto forma di lattosio monoidrato) per compressa

Samsca 15 mg compresse

Ogni compressa contiene 15 mg di tolvaptan.
Eccipiente con effetti noti
35 mg di lattosio (sotto forma di lattosio monoidrato) per compressa

Samsca 30 mg compresse

Ogni compressa contiene 30 mg di tolvaptan.
Eccipiente con effetti noti
70 mg di lattosio (sotto forma di lattosio monoidrato) per compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Samsca 7,5 mg compresse

Compresse blu, rettangolari, leggermente convesse, di $7,7 \times 4,35 \times 2,5$ mm di grandezza, con impresso "OTSUKA" e "7.5" su un lato.

Samsca 15 mg compresse

Compresse blu, triangolari, leggermente convesse, di $6,58 \times 6,2 \times 2,7$ mm di grandezza, con impresso "OTSUKA" e "15" su un lato.

Samsca 30 mg compresse

Compresse blu, rotonde, leggermente convesse, di 8 mm di diametro \times 3,0 mm, con impresso "OTSUKA" e "30" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Samsca è indicato negli adulti per il trattamento dell'iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Considerata l'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

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.

Per pazienti a rischio di correzione troppo rapida di sodio, per esempio pazienti oncologici, pazienti con livelli molto bassi di sodio al basale, che assumono diuretici o integratori a base di sodio, deve essere presa in considerazione una dose da 7,5 mg (vedere paragrafo 4.4).

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. L'uso di tolvaptan in associazione con altre opzioni terapeutiche può aumentare il rischio di correzione eccessivamente rapida del sodio nel siero (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). 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.

Non prendere Samsca con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Tolvaptan non è stato studiato in pazienti con grave compromissione 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 compromissione renale da lieve a moderata.

Compromissione epatica

Non sono disponibili informazioni su pazienti con grave compromissione 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). Non è necessario aggiustare la dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Classi A e B di Child-Pugh).

Anziani

Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tolvaptan nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Samsca non è raccomandato nei pazienti pediatrici.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Da somministrare preferibilmente al mattino, indipendentemente dai pasti. Le compresse devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua, senza masticare.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla benzazepina o ai derivati della benzazepina (vedere paragrafo 4.4)
- 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 d'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 reazioni avverse correlate 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 compromissione 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 compromissione renale ed epatica. La somministrazione di tolvaptan può causare innalzamenti troppo rapidi del sodio plasmatico ($\geq 12 \text{ mmol/L}$ 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 $\geq 12 \text{ mmol/L}/24 \text{ ore}$) 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 \geq 12 mmol/L entro 24 ore, o \geq 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 durante il trattamento iniziale o per altri pazienti con concentrazioni iniziali di sodio nel siero molto basse (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 tolvaptan 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 limite superiore normale 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.

In uno studio post-autorizzativo sulla sicurezza di tolvaptan nell'iponatremia secondaria a SIADH, si sono osservati numerosi casi di disturbi epatici e transaminasi elevate (vedere paragrafo 4.8).

Prove di funzionalità epatica devono essere tempestivamente eseguite in pazienti trattati con tolvaptan che riportano sintomi indicativi di danno epatico, comprendenti affaticamento, anoressia, dolore al

quadrante superiore destro dell'addome, urine scure o itterizia. Se si sospetta un danno 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.

Anafilassi

Nell'esperienza post-commercializzazione, l'anafilassi (inclusi shock anafilattico e rash generalizzato) è stata riferita molto raramente dopo la somministrazione di tolvaptan. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante il trattamento. I pazienti con note reazioni di ipersensibilità alla benzazepina o ai derivati della benzazepina (es. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilato o mirtazapina) possono essere a rischio di reazione di ipersensibilità a tolvaptan (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

In presenza di una reazione anafilattica o di altra grave reazione allergica, la somministrazione di tolvaptan deve essere interrotta immediatamente e si deve attuare una terapia appropriata. Poiché l'ipersensibilità rappresenta una controindicazione (vedere paragrafo 4.3), il trattamento non deve mai essere ripreso in seguito a una reazione anafilattica o altra reazione allergica grave.

Lattosio e intolleranza al galattosio

Samsca contiene lattosio come excipiente. 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 d'interazione

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

Non c'è esperienza in studi clinici controllati relativamente all'uso concomitante di Samsca con altri trattamenti per l'iponatremia quali soluzione ipertonica di cloruro di sodio, formulazioni orali di sodio e medicinali che aumentano la concentrazione di sodio nel siero. 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 di sodio nel siero. L'uso concomitante di Samsca con altri trattamenti per l'iponatremia o altri medicinali che aumentano la concentrazione di sodio nel siero può determinare un rischio maggiore di sviluppare una rapida correzione del sodio nel siero (vedere paragrafo 4.4) e pertanto non è raccomandato durante il trattamento iniziale o per altri pazienti con concentrazioni iniziali di sodio nel siero molto basse nei quali la correzione rapida può rappresentare un rischio per la demielinizzazione osmotica (vedere paragrafo 4.4)

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. chetconazolo, 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_t]) quando co-somministrato con ripetute singole somministrazioni 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.

Somministrazione concomitante con analoghi della vasopressina

Oltre al suo effetto acquaretico renale, tolvaptan è in grado di bloccare i recettori vascolari V2 della vasopressina 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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati riguardanti l'uso di tolvaptan in donne in gravidanza sono assenti o limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Samsca è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono usare una contraccuzione efficace durante il trattamento con tolvaptan.

Allattamento

Non è noto se tolvaptan sia escreto nel latte materno umano.

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di tolvaptan nel latte materno (per ulteriori dettagli vedere il paragrafo 5.3).

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Samsca è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi condotti sugli animali hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli l'umano non è noto.

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

Samsca non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, al momento di guidare o di usare macchinari, si deve considerare la possibilità del verificarsi di occasionali capogiri, astenia o sincope.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di reazioni avverse di tolvaptan nella SIADH si basa su un database di studi clinici comprendente 3.294 pazienti trattati con tolvaptan ed è coerente con la farmacologia del principio attivo. Le reazioni avverse più comuni e prevedibili dal punto di vista farmacodinamico sono: sete, bocca secca e pollachiuria, riportate approssimativamente nel 18 %, 9 % e 6 % dei pazienti.

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse dastudi clinici corrispondono a molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Non è possibile determinare la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante l'uso post-marketing poiché i dati derivano da segnalazioni spontanee. Di conseguenza, la frequenza di queste reazioni avverse è indicata come "non nota".

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non noto
Disturbi del sistema immunitario				shock anafilattico, rash generalizzato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		polidipsia, disidratazione, iperkaliemia, iperglicemia, ipoglicemia ¹ , ipernatremia ¹ , iperuricemia ¹ , appetito ridotto		
Patologie del sistema nervoso		sincope ¹ , cefalea ¹ , capogiro ¹	Disgeusia	
Patologie vascolari		ipotensione ortostatica		

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non noto
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi, diarrea ¹ , secchezza delle fauci		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		ecchimosi, prurito	rash pruriginoso ¹	
Patologie renali e urinarie		pollachiuria, poliuria,	danno renale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	sete	astenia, piressia, malessere		
Patologie epatobiliari				disturbi epatici*
Esami diagnostici		presenza di sangue nelle urine ¹ , alanina amminotrasferasi aumentata (vedere paragrafo 4.4) ¹ , aspartato amminotrasferasi aumentata (vedere paragrafo 4.4) ¹ , aumentata creatininemia	bilirubina aumentata (vedere paragrafo 4.4) ¹	transaminasi elevate*
Procedure mediche e chirurgiche	rapida correzione dell'iponatremia, talvolta con conseguenti sintomi neurologici			

¹ osservati in studi clinici per altre indicazioni

* da studio di sicurezza post-autorizzativo nell'iponatremia secondaria a SIADH

Descrizione di reazioni avverse particolari

Rapida correzione dell'iponatremia

In uno studio di sicurezza post-autorizzativo di tolvaptan nell'iponatremia secondaria a SIADH, che includeva un'alta percentuale di pazienti con tumori (in particolare il carcinoma polmonare a piccole cellule), pazienti con bassi livelli sierici di sodio al basale nonché pazienti che utilizzavano anche

diuretici e/o soluzione di cloruro di sodio, l'incidenza di rapida correzione dell'iponatremia è risultata essere più elevata rispetto agli studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 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. Non esiste alcun antidoto specifico per l'intossicazione da tolvaptan. Si può prevedere che segni e sintomi del sovradosaggio acuto siano quelli tipici di un eccessivo effetto farmacologico: aumento delle concentrazioni sieriche di sodio, poliuria, sete e disidratazione/Ipovolemia (acquaresi profusa e prolungata).

Nei pazienti con sospetto sovradosaggio di tolvaptan si raccomanda la valutazione di parametri vitali, concentrazione degli elettroliti, ECG e volemia. Un'adeguata integrazione di acqua e/o elettroliti deve proseguire fino alla risoluzione dell'acquaresi. La dialisi può non essere efficace nell'eliminare tolvaptan in considerazione della sua elevata affinità di legame per le proteine plasmatiche umane (> 98 %).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretici, antagonisti della vasopressina, codice ATC: C03XA01

Meccanismo d'azione

Tolvaptan è un antagonista selettivo del recettore V₂ della vasopressina che blocca in modo specifico il legame dell'arginina vasopressina (AVP) con i recettori V₂ delle porzioni distali del nefrone. L'affinità di tolvaptan per il recettore V₂ umano è di 1,8 volte superiore rispetto a quella dell'AVP nativa.

In adulti sani, la somministrazione orale di dosi di tolvaptan da 7,5 a 120 mg ha prodotto un aumento della velocità di escrezione urinaria entro 2 ore dall'assunzione. In seguito a singole dosi orali da 7,5 mg fino a 60 mg, il volume urinario nelle 24 ore è aumentato in maniera dose-dipendente con volumi giornalieri compresi tra 3 e 9 litri. Per tutti i dosaggi, le velocità di escrezione urinaria si sono ripristinate ai livelli basali dopo 24 ore. Per singole dosi da 60 a 480 mg, nell'intervallo di tempo 0 - 12 ore, 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.

Efficacia e sicurezza clinica

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: $< 130 \text{ mEq/L}$) e lieve (sodio: $130 - < 135 \text{ mEq/L}$) 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.

In uno studio pilota, in doppio cieco, randomizzato (1:1:1) in 30 pazienti con iponatremia secondaria a SIADH, è stata valutata la farmacocinetica di tolvaptan in seguito a singole dosi di 3,75, 7,5 e 15 mg. I risultati sono stati molto variabili con ampie sovrapposizioni fra i gruppi di dosaggio; le variazioni non erano significativamente correlate con l'esposizione a tolvaptan. La media delle variazioni massime del sodio sierico era più alta in seguito alla dose da 15 mg (7,9 mmol/L), ma la mediana delle variazioni massime era più elevata per la dose da 7,5 mg (6,0 mmol/L). Gli aumenti massimi individuali del sodio sierico erano negativamente correlati al bilancio idrico; la variazione media del bilancio idrico mostrava un decremento dose-dipendente. La variazione media rispetto al basale del volume urinario complessivo e della velocità di escrezione urinaria raddoppiava per la dose da 15 mg rispetto alle dosi da 7,5 e 3,75 mg, che mostravano risposte simili.

Insufficienza cardiaca

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 2.072 pazienti ha ricevuto 30 mg di tolvaptan con le terapie standard (*standard care*, SC), mentre 2.061 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.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Samsca in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento dell'iponatremia da diluizione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 concomitante di una dose di 60 mg con un pasto grasso aumenta le concentrazioni massime di 1,4 volte senza variazione nell'AUC e nell'escrezione urinaria. In seguito a singole dosi orali di ≥ 300 mg, le concentrazioni plasmatiche massime sembrano raggiungere un plateau, forse per via della saturazione dell'assorbimento.

Distribuzione

Tolvaptan si lega in modo reversibile (98%) alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Tolvaptan è metabolizzato ampiamente dal fegato. Meno dell'1 % del principio attivo intatto viene escreto immodificato nelle urine.

Eliminazione

L'emivita è di 8 ore circa e le concentrazioni di tolvaptan allo stato stazionario si ottengono dopo la prima dose.

Gli esperimenti con tolvaptan radiomarcato hanno mostrato 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 7,5 a 60 mg.

Farmacocinetica in gruppi di popolazioni speciali

Età

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

Compromissione epatica

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.

Compromissione renale

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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogeno.

È stata rilevata teratogenicità nei conigli che hanno ricevuto 1.000 mg/kg/die (fino a 15 volte l'esposizione nell'uomo alla dose da 60 mg, sulla base della AUC). Non sono stati osservati effetti teratogeni nei conigli a dosi di 300 mg/kg/die (fino a 5 volte l'esposizione nell'uomo alla dose da 60 mg, sulla base della AUC).

In uno studio peri- e post-natale nei ratti, alla dose elevata di 1.000 mg/kg/die sono state riscontrate ossificazione tardiva e ridotto peso corporeo alla nascita.

Due studi di fertilità nel ratto hanno evidenziato effetti sulla generazione parentale (ridotto consumo di cibo e aumento ponderale, salivazione), ma tolvaptan non ha influito sulle prestazioni riproduttive dei maschi e non sono stati rilevati effetti sui feti. Nelle femmine sono stati osservati in entrambi gli studi anomalie nei cicli estrali.

La dose priva di effetti avversi osservati (NOAEL) per gli effetti nella riproduzione nelle femmine (100 mg/kg/die) è risultata circa 8 volte superiore alla massima dose di 60 mg al giorno in base ai mg/m².

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais

Idrossipropilcellulosa

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Cellulosa microcristallina

Indigotina lacca di alluminio (E 132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Samsca 7,5 mg compresse

5 anni

Samsca 15 mg compresse e Samsca 30 mg compresse

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

Samsca 7,5 mg compresse

Blister divisibile per dose unitaria in PP/alluminio.

Samsca 15 mg e Samsca 30 mg compresse

Blister divisibile per dose unitaria in PVC/alluminio.

Confezioni

10 × 1 compresse
30 × 1 compresse

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.
Gallions, Wexham Springs,
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Regno Unito

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

Samsca 7,5 mg compresse
EU/1/09/539/005 (10 × 1 compresse)
EU/1/09/539/006 (30 × 1 compresse)

Samsca 15 mg compresse
EU/1/09/539/001 (10 × 1 compresse)
EU/1/09/539/002 (30 × 1 compresse)

Samsca 30 mg compresse
EU/1/09/539/003 (10 × 1 compresse)
EU/1/09/539/004 (30 × 1 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 agosto 2009
Data del rinnovo più recente: 19 giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

AndersonBrecon (UK) Ltd.
Units 2-7,
Wye Valley Business Park,
Brecon Road,
Hay-on-Wye
Hereford, HR3 5PG
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).