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 × 4,35 × 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 × 6,2 × 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 × 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 sierico 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 del 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 sierico e alla volemia (vedere paragrafo 4.4). In caso di insufficiente miglioramento dei livelli di sodio, devono essere considerate altre opzioni terapeutiche, in 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 sierico 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 compromissione renale severa. 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 compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh). In tali pazienti la posologia deve essere gestita con cautela e deve essere monitorato lo stato degli elettroliti e della 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 la 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 sierico in acuto

Tolvaptan non è stato studiato in situazioni in cui è necessario con urgenza elevare i livelli di sodio sierico in acuto. Per tali pazienti, deve essere considerato un trattamento alternativo.

Accesso all'acqua

Tolvaptan può causare reazioni avverse correlate a perdita idrica, come sete, secchezza della bocca 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, deve essere prestata particolare cautela per evitare il rischio di una eccessiva disidratazione.

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, adottare misure adeguate, che possono includere la necessità di interrompere o ridurre la dose di tolvaptan e aumentare l'assunzione di liquidi.

Ostruzione dell'efflusso urinario

Deve essere assicurato 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 sierico (≥ 12 mmol/L ogni 24 ore, vedere sotto); pertanto, il monitoraggio dei livelli sierici di sodio in tutti i pazienti deve avvenire non più tardi di 4 o 6 ore dall'inizio del trattamento. Nei primi 1 o 2 giorni e fino alla stabilizzazione della dose di tolvaptan, i livelli di sodio e la volemia devono essere monitorati almeno ogni 6 ore.

Correzione troppo rapida del sodio sierico

I pazienti che presentano concentrazioni sieriche 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 devono essere attentamente monitorati i livelli di sodio e la volemia (vedere sopra).
Per minimizzare il rischio di una correzione troppo rapida dell'iponatremia, l'aumento del sodio nel siero deve essere inferiore a 10 mmol/L/24 ore o al massimo a 12 mmol/L/24 ore, e inferiore a 18 mmol/L/48 ore. Pertanto, nelle prime fasi di trattamento vengono applicati limiti precauzionali più rigorosi.
Se la correzione del sodio supera rispettivamente 6 mmol/L nelle prime 6 ore dalla somministrazione o 8 mmol/L tra 6 e 12 ore dalla somministrazione, deve essere considerata la possibilità che tale

correzione sia eccessivamente rapida. In questi pazienti, i livelli sierici di sodio devono essere monitorati con maggiore frequenza e si raccomanda la somministrazione di una soluzione ipotonica. In presenza di innalzamenti del sodio sierico ≥ 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 sierica 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 sierico nei primi 1 o 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 sierica 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, i pazienti diabetici trattati con tolvaptan devono essere gestiti con cautela. Questo vale in particolare per i pazienti con diabete di tipo II non adeguatamente controllato.

Tossicità epatica idiosincratica

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

Nell'esperienza post-marketing con tolvaptan nell'ADPKD, è stata riportata insufficienza epatica acuta che ha richiesto il trapianto di fegato (vedere paragrafo 4.8).

In questi studi clinici, aumenti clinicamente significativi (maggiori di 3 volte il limite superiore del normale, *Upper Limit of Normal* [ULN]) nella alanina-aminotransferasi sierica (ALT), insieme ad aumenti clinicamente significativi (maggiori di 2 × ULN) 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 × ULN) 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, sono stati osservati numerosi casi di disturbi epatici e transaminasi elevate (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere tempestivamente eseguite prove di funzionalità epatica 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 epatico, tolvaptan deve essere tempestivamente interrotto, deve essere iniziato un trattamento adeguato ed eseguite indagini per determinare la causa probabile. Tolvaptan non deve essere ri-somministrato 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 deve essere iniziata 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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Co-somministrazione 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)

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di tolvaptan

Inibitori del CYP3A4

Le concentrazioni plasmatiche di tolvaptan sono aumentate fino a 5,4 volte l'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) in seguito alla somministrazione di forti inibitori del CYP3A4. Deve essere prestata cautela nel co-somministrare inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, antibiotici macrolidi, diltiazem) e tolvaptan.
La co-somministrazione di succo di pompelmo e tolvaptan ha portato a un aumento dell'esposizione a tolvaptan di 1,8 volte. 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 co-somministrazione di induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, barbiturici e iperico) e tolvaptan.

Effetto di tolvaptan sulla farmacocinetica di altri medicinali

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 tra 1,3 volte e 1,5 volte i livelli plasmatici di lovastatina. Sebbene tale aumento non abbia rilevanza clinica, indica che tolvaptan può potenzialmente aumentare l'esposizione ai substrati del CYP3A4.

Substrati dei trasportatori

Substrati della P-glicoproteina:
Studi *in vitro* indicano che tolvaptan è un substrato e un inibitore competitivo della P-glicoproteina (P-gp). Le concentrazioni allo stato stazionario della digossina sono risultate aumentate (aumento di 1,3 volte della concentrazione plasmatica massima osservata [C_{max}] e di 1,2 volte dell'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo nel corso dell'intervallo di somministrazione [AUC_{τ}]) quando co-somministrata con dosi multiple di 60 mg di tolvaptan una volta al giorno. I pazienti in terapia con digossina o altri substrati della P-gp con ristretto indice terapeutico (per es. dabigatran etexilato) devono pertanto essere gestiti con cautela e valutati per rilevare effetti eccessivi quando trattati con tolvaptan.

BCRP e OCT1
La co-somministrazione di tolvaptan (90 mg) e di rosuvastatina (5 mg), un substrato di BCRP, ha aumentato la C_{max} e l'AUC_t di rosuvastatina rispettivamente del 54% e del 69%. Se i substrati di BCRP (per es. sulfasalazina) sono somministrati in concomitanza con tolvaptan, i pazienti devono essere gestiti con cautela e valutati per rilevare effetti eccessivi di tali medicinali.
Se substrati di OCT1 (per es. metformina), sono somministrati in concomitanza con tolvaptan, i pazienti devono essere gestiti con cautela e valutati per rilevare effetti eccessivi di tali medicinali.

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, adottare misure adeguate, 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.

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 o il controllo 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 non esistono o sono in numero limitato. 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 misure contraccettive efficaci durante il trattamento con tolvaptan.

Allattamento

Non è noto se tolvaptan sia escreto nel latte materno. 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 esseri umani 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 da studi clinici corrispondono a molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), rara (≥ 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		

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**			
	Molto comune	Comune	Non comune	Non noto
Patologie del sistema nervoso		sincope[1], cefalea[1], capogiro[1]	Disgeusia	
Patologie vascolari		ipotensione ortostatica		
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[2], insufficienza epatica acuta[3]
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[2]
Procedure mediche e chirurgiche	rapida correzione dell'iponatremia, talvolta con conseguenti sintomi neurologici			

[1] osservati in studi clinici per altre indicazioni

[2] da studio di sicurezza post-autorizzativo nell'iponatremia secondaria a SIADH

[3] osservata nel post-marketing con tolvaptan nell'ADPKD. È stato necessario il trapianto di fegato.

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

Dosi singole 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 mg 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 mg a 480 mg, nell'intervallo di tempo da 0 a 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 sierico < 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 mg/die e 60 mg/die, a seconda della risposta, utilizzando uno schema di aggiustamento della posologia di 3 giorni. La concentrazione media di sodio nel siero all'ingresso nello studio era 129 mEq/L (*range* tra 114 mEq/L e 136 mEq/L).

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: fra 130 mEq/L e < 135 mEq/L) e per tutti i sottogruppi delle eziologie della patologia (ad es. insufficienza cardiaca, cirrosi, SIADH/altro). Sette giorni dopo la sospensione del trattamento, i valori di sodio erano scesi ai livelli osservati nei 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 (con 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 sierico 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 farmacodinamica di tolvaptan in seguito a singole dosi di 3,75 mg, 7,5 mg 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 mg 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 $\geq$ 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.

Studi *in vitro* indicano che tolvaptan o il suo metabolita ossobutirrico possono potenzialmente inibire i trasportatori di OATP1B1, OAT3, BCRP e OCT1. La somministrazione di rosuvastatina (substrato di OATP1B1) o di furosemide (substrato di OAT3) a soggetti sani con concentrazioni plasmatiche elevate del metabolita acido ossobutirrico (inibitore di OATP1B1 e di OAT3) non ha alterato significativamente la farmacocinetica di rosuvastatina o di furosemide. Vedere anche paragrafo 4.5.

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 la componente minore nel plasma (3 %).

Linearità

Tolvaptan ha una farmacocinetica lineare per dosi da 7,5 mg 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 mg a 60 mg. Sono disponibili informazioni molto limitate su pazienti con insufficienza epatica severa (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 volte 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}] tra 50 mL/min e 80 mL/min) o moderatamente (C_{cr} tra 20 mL/min e 50 mL/min) compromessa non variavano in modo significativo rispetto alle concentrazioni di tolvaptan in pazienti con normale funzionalità renale (C_{cr} tra 80 mL/min e 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 (3,9 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 1,9 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 6,7 volte l'esposizione nell'uomo alla dose da 60 mg, sulla base della AUC.

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
10 compresse in blister in PP/Al
30 compresse in blister in PP/Al
10 × 1 compressa in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Al
30 × 1 compressa in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Al

Samsca 15 mg e Samsca 30 mg compresse
10 × 1 compressa in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Al
30 × 1 compressa in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Al

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 Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Paesi Bassi

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

Samsca 7,5 mg compresse
EU/1/09/539/005 (10 compresse)
EU/1/09/539/006 (30 compresse)
EU/1/09/539/007 (10 × 1 compressa)
EU/1/09/539/008 (30 × 1 compressa)

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

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

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: https://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

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irlanda

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).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Samsca 7,5 mg compresse
tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 7,5 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

10 compresse
30 compresse
10 × 1 compressa
30 × 1 compressa

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/09/539/005 (10 compresse)
EU/1/09/539/006 (30 compresse)
EU/1/09/539/007 (10 × 1 compressa)
EU/1/09/539/008 (30 × 1 compressa)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Samsca 7,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER E BLISTER DIVISIBILI PER DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Samsca 7,5 mg compresse
tolvaptan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Samsca 15 mg compresse
tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 15 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

10 × 1 compressa
30 × 1 compressa

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/09/539/001 (10 × 1 compressa)
EU/1/09/539/002 (30 × 1 compressa)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Samsca 15 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DIVISIBILI PER DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Samsca 15 mg compresse
tolvaptan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Samsca 30 mg compresse
tolvaptan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 30 mg di tolvaptan.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa

10 × 1 compressa
30 × 1 compressa

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/09/539/003 (10 × 1 compressa)
EU/1/09/539/004 (30 × 1 compressa)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Samsca 30 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DIVISIBILI PER DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Samsca 30 mg compresse
tolvaptan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Samsca e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Samsca
3. Come prendere Samsca
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Samsca
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Samsca e a cosa serve

Samsca, che contiene il principio attivo tolvaptan, appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antagonisti della vasopressina. La vasopressina è un ormone che aiuta ad impedire la perdita d'acqua dal corpo riducendo l'espulsione dell'urina. Antagonista significa che impedisce alla vasopressina di agire sulla ritenzione di liquidi. Questo porta a sua volta a una riduzione della quantità di acqua nell'organismo aumentando la produzione di urina, e di conseguenza aumenta il livello o la concentrazione di sodio nel sangue.

Samsca è usato per curare pazienti con basse concentrazioni di sodio nel sangue. Questo medicinale le è stato prescritto poiché soffre di basse concentrazioni di sodio nel sangue dovute ad una malattia chiamata "sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico" (SIADH) nella quale i reni trattengono troppa acqua. Questa malattia provoca una produzione inappropriata dell'ormone vasopressina, a causa della quale i livelli di sodio nel sangue si abbassano troppo (iponatremia). Questo può provocare difficoltà di concentrazione e di memoria, oppure nel mantenere l'equilibrio.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Samsca

Non prenda Samsca
- se è allergico a tolvaptan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o se è allergico alla benzazepina o ai derivati della benzazepina (es, benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilato o mirtazapina)
- se i reni non funzionano (non producono urine)
- se soffre di un disturbo che aumenta il sale presente nel sangue ("ipernatremia")
- se ha un disturbo associato a un volume di sangue molto basso
- se non si accorge di avere sete
- se è in stato di gravidanza
- se sta allattando.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Samsca.
- se non può bere sufficiente acqua o se ha limitazioni nell'assunzione di liquidi
- se trova difficile urinare o se la prostata è ingrossata
- se soffre di una malattia al fegato
- se ha avuto in passato una reazione allergica a benzazepina, tolvaptan o ad altri derivati della benzazepina (es. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilato o mirtazapina) o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se soffre di una malattia renale chiamata rene policistico autosomico dominante (ADPKD)
- se ha il diabete.

Beva sufficiente acqua
Samsca provoca perdita di acqua poiché aumenta la produzione di urine. Questa perdita di acqua può causare effetti indesiderati, come secchezza della bocca e sete, o persino effetti indesiderati più gravi, come problemi ai reni (vedere paragrafo 4). Pertanto, è importante che lei abbia accesso all'acqua e che possa berne a sufficienza quando ha sete.

Bambini e adolescenti
Samsca non è idoneo per i bambini e gli adolescenti (meno di 18 anni).

Altri medicinali e Samsca
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli acquistati senza ricetta.

I seguenti medicinali possono potenziare l'effetto di questo farmaco:
- ketoconazolo (contro le infezioni fungine),
- antibiotici macrolidi,
- diltiazem (un trattamento contro la pressione alta e i dolori al petto),
- altri prodotti che aumentano il sale nel sangue o che contengono grosse quantità di sale.

I seguenti medicinali possono ridurre gli effetti di questo farmaco:
- barbiturici (usati come trattamento per epilessia/convulsioni e per alcuni disturbi del sonno),
- rifampicina (contro la tubercolosi),
- iperico (o erba di S. Giovanni), un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione.

Questo farmaco può potenziare gli effetti dei seguenti medicinali:
- digossina (usata nel trattamento delle irregolarità del ritmo del cuore e dell'insufficienza cardiaca),
- dabigatran etexilato (usato per fluidificare il sangue),
- metformina (usata per trattare il diabete),
- sulfasalazina (usata per trattare la malattia infiammatoria intestinale o l'artrite reumatoide).

Questo farmaco può ridurre l'effetto dei seguenti medicinali:
- desmopressina (usata per aumentare i fattori della coagulazione del sangue).

Vi sono casi in cui potrebbe comunque andar bene prendere questi medicinali insieme a Samsca. Sarà il medico a decidere il trattamento idoneo per lei.

Samsca con cibi e bevande
Eviti di bere succo di pompelmo quando prende Samsca.

Gravidanza e allattamento
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non prenda questo medicinale se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno.

Durante il trattamento con questo medicinale, devono essere adottati metodi contraccettivi adeguati.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È poco probabile che Samsca incida negativamente sulla sua capacità di guidare o utilizzare macchinari. Tuttavia, lei potrebbe avere occasionali capogiri o debolezza, oppure svenimenti per brevi periodi.

Samsca contiene lattosio
Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Samsca

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- Il trattamento con Samsca deve iniziare in ospedale.
- Per il trattamento del basso livello di sodio (iponatremia), il medico inizierà con una dose di 15 mg e in seguito potrà aumentarla fino a un massimo di 60 mg per raggiungere il livello di sodio desiderato. Per monitorare gli effetti di Samsca, il medico la sottoporrà a regolari prelievi di sangue. Per raggiungere il livello di sodio desiderato, il medico, in alcuni casi, può somministrare una dose più bassa pari a 7,5 mg.
- Ingerisca la compressa con un bicchiere d'acqua, senza masticare.
- Prenda le compresse una volta al giorno, preferibilmente al mattino, con o senza cibo.

Se prende più Samsca di quanto deve
Se ha preso più compresse rispetto alla dose prescritta, **beva molta acqua e contatti immediatamente il medico o l'ospedale più vicino.** Si ricordi di portare con sé la confezione di medicinale, affinché sia chiaro quello che ha preso.

Se dimentica di prendere Samsca
Se dimentica di prendere il medicinale, assuma la dose non appena si ricorda, lo stesso giorno. Se non prende la compressa in un particolare giorno, prenda la dose normale il giorno successivo. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Samsca
Se smette di prendere Samsca, questo può portare alla ricomparsa di bassi livelli di sodio. Pertanto, smetta di prendere Samsca solo se nota effetti indesiderati che richiedono urgenti cure mediche (vedere paragrafo 4), oppure se le viene detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se nota uno degli effetti indesiderati seguenti, potrebbe richiedere urgentemente cure mediche. Smetta di prendere Samsca e contatti immediatamente un medico, o si rechi all'ospedale più vicino, se:

- ha difficoltà ad urinare
- nota gonfiore del viso, delle labbra o della lingua, prurito, eruzione cutanea generalizzata oppure grave sibilo o mancanza di respiro (sintomi di una reazione allergica).

Consulti il medico se nota la comparsa di sintomi quali: affaticamento, perdita di appetito, fastidio al quadrante superiore destro dell'addome urine scure o ittero (ingiallimento della pelle o degli occhi).

Altri effetti indesiderati

Molto comune (possono manifestarsi in più di 1 paziente su 10)
- nausea
- sete
- rapido innalzamento dei livelli di sodio.

Comune (possono manifestarsi in non più di 1 paziente su 10)

- eccessiva assunzione di acqua
- perdita di acqua
- livelli elevati di sodio, potassio, creatinina, acido urico e zuccheri nel sangue
- riduzione del livello di zuccheri nel sangue
- appetito ridotto
- svenimento
- mal di testa
- capogiri
- bassa pressione del sangue quando si alza in piedi
- stitichezza
- diarrea
- secchezza della bocca
- lividi
- prurito
- maggiore bisogno di urinare o di urinare più spesso
- stanchezza, generale debolezza
- febbre
- sensazione di malessere generale
- sangue nelle urine
- livelli elevati di enzimi del fegato nel sangue
- livelli elevati di creatinina nel sangue.

Non comune (possono manifestarsi in non più di 1 paziente su 100)
- alterazioni del gusto
- problemi ai reni.

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- reazioni allergiche (vedere sopra)
- problemi al fegato
- insufficienza epatica acuta (*acute liver failure*, ALF)
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Samsca

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Samsca

- Il principio attivo è tolvaptan.
  Ogni compressa di Samsca da 7,5 mg contiene 7,5 mg di tolvaptan.
  Ogni compressa di Samsca da 15 mg contiene 15 mg di tolvaptan.
  Ogni compressa di Samsca da 30 mg contiene 30 mg di tolvaptan.

- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, indigotina lacca di alluminio (E 132).

Descrizione dell'aspetto di Samsca e contenuto della confezione
Samsca 7,5 mg: compresse blu, rettangolari, leggermente convesse, di 7,7 × 4,35 × 2,5 mm di grandezza, con impresso "OTSUKA" e "7.5" su un lato.
Samsca 15 mg: compresse blu, triangolari, leggermente convesse, di 6,58 × 6,2 × 2,7 mm di grandezza, con impresso "OTSUKA" e "15" su un lato.
Samsca 30 mg: compresse blu, rotonde, leggermente convesse, di 8 mm di diametro × 3,0 mm, con impresso "OTSUKA" e "30" su un lato.

Samsca 7,5 mg compresse è disponibile come
10 compresse in blister in PP/Al
30 compresse in blister in PP/Al
10 × 1 compressa in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Al
30 × 1 compressa in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Al

Samsca 15 mg e Samsca 30 mg compresse sono disponibili come
10 × 1 compressa in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Al
30 × 1 compressa in blister divisibili per dose unitaria in PVC/Al

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore
Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co.Meath, K32 YD60
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Тел: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf.: +46854 528 660

Deutschland
Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49691 700 860

Eesti
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ελλάδα
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

España
Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +3493 2081 020

France
Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33147 080 000

Hrvatska
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46854 528 660

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

Κύπρος
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel/ Tél: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Malta
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Nederland
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46854 528 660

Österreich
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Polska
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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

Sverige
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46854 528 660

Latvija
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

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