

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

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

Gentile Dottoressa, Gentile Dottore,

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

Riepilogo

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

Ulteriori informazioni che interessano la sicurezza

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

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

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

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

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

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

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