

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Samsca 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 15 mg tolvaptan.

Hjælpestoffer:

Hver tablet indeholder ca. 37 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Blå, trekantet, flad, konveks, præget med "OTSUKA" og "15" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Samsca bør indledes på et hospital på grund af behov for en titreringsfase med nøje kontrol af serum-natrium og volumenstatus.

Dosering

Behandling med tolvaptan bør indledes med en dosis på 15 mg én gang dagligt. Dosis kan øges til maksimalt 60 mg én gang dagligt, afhængigt af tolerance, for at opnå det ønskede indhold af serum-natrium. Under titrering skal patientens serum-natrium og volumenstatus kontrolleres (se pkt. 4.4). I tilfælde af utilstrækkelig øgning af serum-natrium skal andre behandlingsformer overvejes, enten i stedet for eller udover tolvaptan. Hos patienter med passende øgning af serum-natrium skal den underliggende sygdom og serum-natrium kontrolleres jævnlige for at vurdere det videre behov for behandling med tolvaptan. Ved hyponatriæmi bestemmes behandlingsvarigheden af den underliggende sygdom og behandlingen af denne. Behandling med tolvaptan forventes at vare, indtil den underliggende sygdom er tilstrækkeligt behandlet, eller indtil hyponatriæmien ikke længere er et klinisk problem.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Tolvaptan er kontraindiceret til patienter med anuri (se pkt. 4.3). Tolvaptan er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion. Effekten og sikkerheden hos denne population er ikke kendt.

Baseret på de tilgængelige data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B). Der er ingen oplysninger vedrørende patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Der bør udvises forsigtighed ved bestemmelse af dosis til disse patienter, og elektrolytbalance og volumenstatus skal kontrolleres (se pkt. 4.4).

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Pædiatrisk population

Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år. Det frarådes at anvende Samsca til den pædiatriske population.

Indgivelsesmåde

Til oral anvendelse.

Administreres fortrinsvis om morgenen uafhængigt af måltider. Tabletterne skal synkes hele sammen med et glas vand. Samsca bør ikke tages med grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Anuri
- Volumendepletering
- Hypovolæmisk hyponatriæmi
- Hypernatriæmi
- Patienter, som ikke føler tørst
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Akut behov for øgning af serum-natrium

Tolvaptan er ikke blevet undersøgt ved akut behov for øgning af serum-natrium. Anden behandling skal overvejes til patienter med et sådant akut behov.

Adgang til vand

Tolvaptan kan have uønskede virkninger, der er relateret til vandtab, såsom tørst, mundtørhed og dehydrering (se pkt. 4.8) Derfor skal patienter have adgang til vand og være i stand til at drikke tilstrækkeligt med vand. Hvis patienter, som er på væskerestriktion, behandles med tolvaptan, skal der udvises ekstra forsigtighed for at sikre, at patienterne ikke bliver for dehydrerede.

Urinvejsobstruktion

Det skal sikres, at der ikke er urinvejsobstruktion. Patienter med partiel obstruktion af urinvejene, f.eks. patienter med prostatahypertrofi eller hæmning af miktion, har øget risiko for at udvikle akut retention.

Væske- og elektrolytbalance

Tolvaptan kan medføre hurtig øgning af serum-natrium. Derfor skal serum-natrium og volumenstatus kontrolleres nøje hos patienter efter påbegyndt behandling. Korrektionshastigheden af natrium skal kontrolleres nøje hos patienter med risiko for demyeliniseringssyndrom (f.eks. hypoksi, alkoholisme, fejlernæring). Væske- og elektrolytbalance skal kontrolleres hos alle patienter og især hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion. Behandling med tolvaptan skal seponeres hos patienter, der får tolvaptan, og som udvikler en for hurtig øgning af serum-natrium (>12 mmol/l pr. døgn), og administration af hypotonisk væske bør overvejes.

Diabetes mellitus

Diabetespatienter med forhøjet glukosekoncentration (f.eks. over 300 mg/dl) kan have pseudohyponatriæmi. Denne tilstand skal udelukkes inden og under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan forårsage hyperglykæmi (se pkt. 4.8). Derfor skal diabetespatienter på tolvaptan behandles med forsigtighed. Dette gælder især for patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes.

Lactose- og galactoseintolerans

Samsca indeholder lactose som hjælpestof. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4-hæmmere

Koncentrationer af tolvaptan i plasma er blevet øget med op til 5,4 gange arealet under tidskurven for plasmakoncentration (AUC) efter administration af stærke CYP3A4-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, makrolidantibiotika, diltiazem) og tolvaptan (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af grapefrugtjuice og tolvaptan resulterede i en 1,8 gange større eksponering for tolvaptan. Patienter, der tager tolvaptan, skal undlade at indtage grapefrugtjuice.

CYP3A4-inducere

Koncentrationer af tolvaptan i plasma er blevet øget med op til 87 % (AUC) efter administration af CYP3A4-inducere. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin, barbiturater) og tolvaptan.

CYP3A4-substrater

Hos raske personer havde tolvaptan, et CYP3A4-substrat, ingen virkning på plasmakoncentrationerne af visse andre CYP3A4-substrater (f.eks. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan øgede indholdet af lovastatin i plasma 1,3-1,5 gange. Selvom denne øgning ikke har klinisk relevans, indikerer det, at tolvaptan potentielt kan øge eksponering for CYP3A4-substrater.

Diuretika

Der er ikke evidens for klinisk signifikante interaktioner med loop- og thiaziddiuretika.

Digoxin

Steady state-digoxinkoncentrationer er blevet øget (1,3 gange øgning i maksimal observeret plasmakoncentration [C_{max}] og 1,2 gange øgning af arealet under tidskurven for plasmakoncentration over doseringsintervallet [AUC_{τ}]) ved samtidig administration af flere doser tolvaptan på 60 mg én gang dagligt. Patienter, der får digoxin, skal derfor evalueres for overdreven digoxineffekt, når de behandles med tolvaptan.

Warfarin

Der er ikke evidens for klinisk signifikante interaktioner med warfarin.

Samtidig administration af hypertonisk saltvand

Der er ingen erfaring med samtidig brug af Samsca og hypertonisk saltvand. Samtidig brug af hypertonisk saltvand frarådes.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Data for anvendelse af tolvaptan til gravide er utilstrækkelige. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med tolvaptan. Samsca må ikke anvendes under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Det vides ikke, om tolvaptan udskilles i brystmælk hos mennesker. Forsøg med rotter har vist, at tolvaptan udskilles i brystmælk.

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Samsca er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal der tages højde for, at der kan forekomme svimmelhed, asteni eller synkope.

4.8 Bivirkninger

Tolvaptans bivirkningsprofil er baseret på en database fra kliniske forsøg med 3294 patienter, der blev behandlet med tolvaptan, og er i overensstemmelse med det aktive stofs farmakologi. Hyppighederne er angivet som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

Bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg hos patienter med hyponatriæmi

De farmakodynamisk forudsigelige og mest almindeligt rapporterede bivirkninger er tørst, mundtørhed og pollakisuri, som forekommer hos ca. 18 %, 9 % og 6 % af patienterne.

Systemorganklasse	Hyppighed
Metabolisme og ernæring	Almindelig: Polydipsi, dehydrering, hyperkaliæmi, hyperglykæmi, nedsat appetit
Nervesystemet	Ikke almindelig: Dysgeusi
Vaskulære sygdomme	Almindelig: Ortostatisk hypotension
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig: Kvalme Almindelig: Obstipation, mundtørhed
Hud og subkutane væv	Almindelig: Ekkymose, pruritus
Nyrer og urinveje	Almindelig: Pollakisuri, polyuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig: Tørst Almindelig: Asteni, pyreksi
Undersøgelser	Almindelig: Øget kreatinin i blodet

I kliniske undersøgelser af andre indikationer, er følgende bivirkninger observeret:

Almindelig: Hypernatriæmi, hypoglykæmi, hyperurikæmi, synkope, svimmelhed, hovedpine, utilpashed, diarré, blod i urinen.

Ikke almindelig: Kløende udslæt.

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering. Enkeldoser på op til 480 mg og gentagne doser på op til 300 mg dagligt i 5 dage har været tolereret i kliniske forsøg hos raske frivillige.

Oral median lethal dosis (LD₅₀) af tolvaptan hos rotter og hunde er >2000 mg/kg. Der observeredes ingen mortalitet hos rotter og hunde efter enkeltdoser på 2000 mg/kg (maksimalt mulige dosis). Én enkelt oral dosis på 2000 mg/kg var dødelig hos mus, og symptomer på toksicitet hos påvirkede mus inkluderede nedsat bevægelsesmæssig funktion, vaklende gang, tremor og hypotermi.

Der må forventes profus og langvarig aquaresis (fritvandsclearance). Tilstrækkeligt væskeindtag skal opretholdes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vasopressin-antagonister, ATC-kode C03XA01

Tolvaptan er en selektiv vasopressin-V₂-receptorantagonist med en affinitet for V₂-receptoren, der er større end for det native argininvasopressin. Ved peroral indtagelse medfører doser på 15 til 60 mg tolvaptan en øgning i urinudskillelsen, hvilket resulterer i øget aquaresis, nedsat urinosmolalitet og øgede koncentrationer af serum-natrium. Urinudskillelse af natrium og kalium påvirkes ikke signifikant. Tolvaptanmetabolitter lader ikke til at have relevant farmakologisk aktivitet ved kliniske koncentrationer hos mennesker.

Oral administration af doser på 15 til 120 mg tolvaptan medførte en signifikant øgning af urinudskilleleshastigheden inden for 2 timer efter dosering. Øgningen af urinvolu-men over 24 timer var dosisafhængig. Efter en oral enkeltdosis på 15 til 60 mg returnerede urinudskilleleshastigheden til baseline efter 24 timer. Et gennemsnit på ca. 7 liter blev udskilt i løbet af 0-12 timer, uafhængigt af dosis. Mærkbart højere doser tolvaptan giver mere vedvarende respons uden at påvirke omfanget af udskillelsen, eftersom aktive koncentrationer af tolvaptan er til stede gennem længere perioder.

Hyponatriæmi

I 2 pivotale, dobbeltblindede, placebokontrollerede, kliniske forsøg blev i alt 424 patienter med euvolæmisk eller hypervolæmisk hyponatriæmi (serum-natrium <135 mEq/l) grundet en række underliggende årsager (hjertesvigt, levercirrhose, SIADH m.fl.) behandlet i 30 dage med tolvaptan (n=216) eller placebo (n=208) med en indledende dosis på 15 mg dagligt. Dosis kunne øges til 30 og 60 mg dagligt afhængigt af respons ifølge en plan for titrering over 3 dage.

Gennemsnitskoncentrationen af serum-natrium ved forsøgets start var 129 mEq/l (område 114-136).

Det primære endpoint for disse forsøg var den gennemsnitlige daglige AUC for ændring i serum-natrium fra baseline til dag 4 og fra baseline til dag 30. Tolvaptan var bedre i forhold til placebo (p<0,0001) i begge perioder i begge forsøg. Virkningen sås hos alle patienter, de alvorlige (serum-natrium: <130 mEq/l) og lette (serum-natrium: 130 til <135 mEq/l) undergrupper og for alle undergrupper af sygdomsætiologi (f.eks. hjertesvigt, cirrhose, SIADH m.fl.). 7 dage efter seponering af behandlingen blev natriumindholdet reduceret til samme niveau som hos de placebobehandlede patienter.

Efter 3 dages behandling viste den samlede analyse fra de to forsøg, at fem gange så mange patienter, der fik tolvaptan, i forhold til antallet af placebobehandlede patienter, opnåede normaliserede koncentrationer af serum-natrium (49 % vs. 11 %). Denne virkning fortsatte til dag 30, hvor flere patienter på tolvaptan end på placebo stadig havde normale koncentrationer (60 % vs. 27 %). Disse responser sås hos patienterne uanset underliggende sygdom. Resultaterne af selv vurderet helbredstilstand vha. *SF-12 Health Survey* (spørgeskema) om helbredstilstand ved de mentale scores viste statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer ved behandling med tolvaptan i sammenligning med placebo.

Data for den langvarige sikkerhed og effekt af tolvaptan blev vurderet i op til 106 uger i et klinisk forsøg hos patienter (alle ætiologier), som forinden havde gennemført et af de pivotale forsøg med

hyponatriæmi. I alt 111 patienter påbegyndte behandling med tolvaptan i et *open label* forlængelsesforsøg, uanset deres tidligere randomisering. Forbedringer i indholdet af serum-natrium blev observeret så tidligt som den første dag efter dosering og fortsatte ved vurderinger under behandlingen op til uge 106. Da behandlingen blev seponeret, reduceredes koncentrationerne af serum-natrium til ca. *baseline*, på trods af genoptaget standardbehandling.

Kliniske data fra forsøg med andre patientpopulationer

EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*) var et langvarigt, dobbeltblindet, kontrolleret, klinisk forsøg med patienter indlagt med forværring af hjertesvigt og tegn og symptomer på volumenbelastning. I det langvarige forsøg blev i alt 2072 patienter behandlet med 30 mg tolvaptan med standardbehandling, og 2061 fik placebo med standardbehandling. Det primære formål med forsøget var at sammenligne virkningen af tolvaptan + standardbehandling med placebo + standardbehandling i forhold til tiden til mortalitet af alle årsager og tiden til første forekomst af kardiovaskulær mortalitet eller indlæggelse for hjertesvigt. Behandling med tolvaptan havde ingen statistisk signifikante favorable eller ikke-favorable virkninger på generel overlevelse eller det kombinerede endpoint for kardiovaskulær mortalitet eller indlæggelse for hjertesvigt, og gav ikke overbevisende evidens for klinisk relevant gavn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og distribution

Efter peroral administration absorberes tolvaptan hurtigt med maksimale plasmakoncentrationer ca. 2 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af tolvaptan er ca. 56 %. Administration sammen med mad har ingen virkning på plasmakoncentrationen. Efter orale enkeltdoser på ≥ 300 mg tyder det på, at maksimale plasmakoncentrationer bliver stabile, muligvis på grund af mættet absorption. Den terminale eliminationshalveringstid er ca. 8 timer, og steady state-koncentrationer af tolvaptan opnås efter første dosis. Tolvaptan binder sig reversibelt (98 %) til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Tolvaptan metaboliseres i høj grad i leveren. Mindre end 1 % uomodnet aktivt stof udskilles uændret med urinen. Forsøg med radioaktivt mærket tolvaptan viste, at 40 % af radioaktiviteten blev genfundet i urinen, og 59 % blev genfundet i fæces, hvor uomodnet tolvaptan udgjorde 32 % af radioaktiviteten. Tolvaptan er kun en mindre komponent i plasma (3 %).

Linearitet

Tolvaptan har lineær farmakokinetik ved doser på 15 til 60 mg.

Farmakokinetik i særlige populationer

Tolvaptans clearance påvirkes ikke signifikant af alder.

Virkingen af let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) på tolvaptans farmakokinetik blev undersøgt hos 87 patienter med leversygdom af forskellig oprindelse. Ingen klinisk signifikante ændringer er blevet set ved clearance ved doser på 5 til 60 mg. Der er meget begrænset information tilgængelig for patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med hepatisk ødem var AUC for tolvaptan hos patienter med svært (Child-Pugh klasse C) og mildt eller moderat (Child-Pugh klasse A og B) nedsat leverfunktion 3,1 og 2,3 gange højere end hos raske forsøgspersoner.

I en analyse af populationsfarmakokinetik hos patienter med hjertesvigt var tolvaptankoncentrationer hos patienter med let (kreatininclearance 50-80 ml/min.) eller moderat (kreatininclearance 20-50 ml/min.) nedsat nyrefunktion ikke signifikant anderledes end tolvaptankoncentrationer hos patienter med normal nyrefunktion (80 til 150 ml/min.). Virkningen og sikkerheden af tolvaptan hos patienter med kreatininclearance <10 ml/min er ikke vurderet og er derfor ikke kendt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Nonkliniske data viste ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogenicitet. Teratogenicitet sås hos kaniner, der fik 1000 mg/kg/dag (15 gange eksponering for den anbefalede human-terapeutiske dosis baseret på AUC). Ingen teratogen effekt sås hos kaniner ved 300 mg/kg/dag (ca. 2,5 til 5,3 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis baseret på AUC). I et peri- og postnatalt forsøg med rotter sås forsinket ossifikation og reduceret kropsvægt hos ungerne ved den høje dosis på 1000 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Majsstivelse
Hydroxypropylcellulose
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Indigocarmin (E132) aluminium lake

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 x 1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister af PVC/aluminium.
30 x 1 tabletter i perforeret enkeltdosisblister af PVC/aluminium.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Hunton House
Highbridge Business Park
Oxford Road
Uxbridge
Middlesex, UB8 1HU
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/539/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 03,08,2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

08/2011

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på European Medicines Agency's hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.