

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Samsca 15 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

Hjälpämnen:

En tablett innehåller cirka 37 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Blå, trekantig, något konvex, präglad med "OTSUKA" och "15" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med hyponatremi sekundärt till SIADH (inadekvat ADH-sekretion).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

På grund av behovet av en dositeringsfas med noggrann övervakning av serumnatrium- och volymstatus bör behandling med Samsca inledas på sjukhus.

#### *Dosering*

Behandling med tolvaptan bör inledas med en dos på 15 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till högst 60 mg en gång dagligen om patienten tolererar det för att uppnå önskad nivå av serumnatrium. Under titrering bör patienterna monitoreras avseende serumnatrium- och volymstatus (se avsnitt 4.4). Om förbättringarna av natriumnivåerna i serum är otillräckliga bör andra behandlingsalternativ beaktas, antingen i stället för eller som tillägg till tolvaptan. För patienter med en tillräcklig ökning av serumnatrium bör den underliggande sjukdomen och natriumnivåerna i serum övervakas regelbundet för utvärdering av ytterligare behov av behandling med tolvaptan. Vid hyponatremi bestäms behandlingens längd av den underliggande sjukdomen och dess behandling. Behandling med tolvaptan förväntas pågå tills den underliggande sjukdomen behandlats adekvat eller tills hyponatremi inte längre är ett kliniskt problem.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Tolvaptan är kontraindicerat till patienter med anuri (se avsnitt 4.3).

Tolvaptan har inte studerats på patienter med svår njursvikt. Effekten och säkerheten i denna grupp är inte väl fastställd.

Baserat på tillgängliga data behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Det behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B). Det finns ingen information om patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). För dessa patienter måste doseringen hanteras med försiktighet och elektrolyter och volymstatus bör övervakas (se avsnitt 4.4).

### *Äldre*

Det behövs ingen dosjustering till äldre patienter.

### *Barn*

Det finns ingen erfarenhet från barn och ungdomar under 18 år. Samsca rekommenderas inte till den pediatriiska åldersgruppen.

### *Administreringssätt*

För oral användning.

Administrering bör helst ske på morgonen utan hänsyn till måltider. Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten. De får inte tuggas. Samsca bör inte tas i samband med grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne
- Anuri
- Minskad vätskevolym
- Hypovolemisk hyponatremi
- Hypernatremi
- Patienter som inte kan känna törst
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### *Akut behov av att höja natriumnivån i serum*

Tolvaptan har inte studerats i situationer där det finns ett akut behov av att höja natriumnivån i serum. För sådana patienter bör alternativ behandling övervägas.

### *Tillgång till vatten*

Tolvaptan kan ge upphov till biverkningar som är relaterade till vätskebrist, t.ex. törst, muntorrhet och dehydrering (se avsnitt 4.8). Därför bör patienter ha tillgång till vatten och kunna dricka tillräckliga mängder vatten. Om patienter med vätskerestriktioner behandlas med tolvaptan bör extra försiktighet iaktas för att säkerställa att patienterna inte blir alltför dehydrerade.

### *Hinder för urinavflöde*

Urinproduktionen måste säkras. Patienter med partiell obstruktion av urinflödet, till exempel patienter med prostataförstoring eller nedsatt urineringsförmåga löper ökad risk för att utveckla akut urinretention.

### *Väske- och elektrolytbalans*

Tolvaptan kan orsaka snabba höjningar av serumnatrium. Därför bör patienterna övervakas noga avseende serumnatrium- och volymstatus efter inledd behandling. Natriumkorrigeringens hastighet bör följas noga för patienter som löper risk att utveckla demyeliniseringssyndrom (t.ex. hypoxi, alkoholism, undernäring). Vätske- och elektrolytstatus bör övervakas för alla patienter och speciellt för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. För patienter som får tolvaptan och alltför snabbt utvecklar en höjning av serumnatrium (>12 mmol/l per 24 timmar) bör behandlingen med tolvaptan upphöra och administrering av hypoton vätska bör övervägas.

### *Diabetes mellitus*

Diabetespatienter med en förhöjd glukoskoncentration (t.ex. överstigande 300 mg/dl) kan ha pseudohyponatremi. Detta tillstånd bör uteslutas före och under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan ge upphov till hyperglykemi (se avsnitt 4.8). Därför bör diabetespatienter som behandlas med tolvaptan hanteras med försiktighet. Detta gäller särskilt patienter med otillräckligt kontrollerad typ II-diabetes.

### *Laktos- och galaktosintolerans*

Samsca innehåller laktos som hjälpämne. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### *CYP3A4-hämmare*

Plasmakoncentrationerna av tolvaptan har ökat upp till 5,4-faldig AUC (area under time-concentration curve) efter administreringen av starka CYP3A4-hämmare. Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, makrolidantibiotika, diltiazem) och tolvaptan (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av grapefruktjuice och tolvaptan ledde till en 1,8-faldig ökning av exponeringen för tolvaptan. Patienter som tar tolvaptan bör undvika att dricka grapefruktjuice.

### *CYP3A4-inducerare*

Plasmakoncentrationer av tolvaptan har sjunkit med upp till 87 % (AUC) efter administrering av CYP3A4-inducerare. Försiktighet bör iaktas när CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, barbiturater) administreras samtidigt som tolvaptan.

### *CYP3A4-substrat*

Hos friska försökspersoner hade tolvaptan, ett CYP3A4-substrat, ingen effekt på plasmakoncentrationerna av vissa andra CYP3A4-substrat (t.ex. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan orsakade en 1,3- till 1,5-faldig höjning av plasmanivåerna för lovastatin. Även om denna höjning saknar klinisk relevans indikerar den att tolvaptan potentiellt kan öka exponeringen för CYP3A4-substrat.

### *Diuretika*

Det saknas evidens för kliniskt signifikanta interaktioner med loop- och tiaziddiuretika.

### *Digoxin*

Steady state-koncentrationer av digoxin har höjts (1,3-faldig höjning av maximal observerad plasmakoncentration [ $C_{max}$ ] och 1,2-faldig höjning av ytan under kurvan för plasmakoncentration-tid över doseringsintervallet [ $AUC_{\tau}$ ]) vid samtidig administrering med upprepade doser av tolvaptan 60 mg en gång dagligen. Patienter som får digoxin bör därför bedömas avseende alltför kraftiga digoxineffekter när de behandlas med tolvaptan.

### *Warfarin*

Det saknas evidens för kliniskt signifikanta interaktioner med warfarin.

### *Samtidig administrering med hyperten koksaltlösning*

Det saknas erfarenhet av samtidig användning av Samsca och hyperten koksaltlösning. Samtidig användning av hyperten koksaltlösning rekommenderas inte.

## **4.6 Gravitetet och amning**

### *Graviditet*

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tolvaptan saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder skall använda adekvata preventivmedel medan de använder tolvaptan. Samsca får inte användas under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Amning

Det är okänt om tolvaptan utsöndras i human bröstmjölk. Studier på råttor har visat utsöndring av tolvaptan i mjölk.

Risken för människa är okänd. Samsca är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförandet av fordon eller användning av maskiner bör beaktas att yrsel, asteni eller synkope kan förekomma tillfälligt.

### 4.8 Biverkningar

Biverkningsprofilen för tolvaptan grundas på en databas för kliniska prövningar med 3 294 tolvaptanbehandlade patienter och överensstämmer med farmakologin för den aktiva substansen. Frekvenserna motsvarar mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

#### *Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar hos patienter med hyponatremi*

De farmakodynamiskt förutsebara och oftast rapporterade biverkningarna är törst, muntorrhet och pollakisuri vilka förekommer hos cirka 18 %, 9 % och 6 % av patienterna.

Organsystem	Frekvens
Metabolism och nutrition	Vanliga: polydipsi, dehydrering, hyperkalemi, hyperglykemi, minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig: dysgeusi
Blodkärl	Vanlig: ortostatisk hypotension
Magtarmkanalen	Mycket vanlig: illamående Vanliga: förstoppning, muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: ekkymos, pruritus
Njurar och urinvägar	Vanliga: pollakisuri, polyuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanlig: törst Vanliga: asteni, pyrexia
Undersökningar	Vanlig: höjd nivå av blodkreatinin

I kliniska prövningar där man undersökte andra indikationer har följande biverkningar observerats: Vanliga: hypernatremi, hypoglykemi, hyperurikemi, synkope, yrsel, huvudvärk, sjukdomskänsla, diarré, förekomst av blod i urinen.

Mindre vanlig: kliande utslag.

### 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Engångsdoser på upp till 480 mg och upprepade doser på upp till 300 mg per dag under 5 dagar har tolererats väl i kliniska prövningar på friska försökspersoner.

Oral letal mediandos ( $LD_{50}$ ) för tolvaptan hos råttor och hundar är  $> 2\ 000$  mg/kg. Ingen mortalitet observerades hos råttor eller hundar efter orala engångsdoser på 2 000 mg/kg (högsta möjliga dos). En oral engångsdos på 2 000 mg/kg var dödlig för möss och symtom på toxicitet hos berörda möss innefattade minskad rörelseaktivitet, vinglig gång, tremor och hypotermi.

En ymnig och långvarig aquaresis (utsöndring av vatten utan elektrolytförlust) förutses. Adekvat vätskeintag måste upprätthållas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vasopressinantagonister, ATC-kod C03XA01

Tolvaptan är en selektiv vasopressin- $V_2$ -receptorantagonist med en affinitet för  $V_2$ -receptorn som är större än den för nativt argininvasopressin. När tolvaptan tas oralt orsakar doser på 15 till 60 mg en ökning av urinutsöndringen vilket leder till ökad aquaresis, minskad uriniosmolalitet och ökade koncentrationer av serumnatrium. Urinutsöndring av natrium och kalium påverkas inte signifikant. Tolvaptanmetaboliter förefaller inte ha någon relevant farmakologisk aktivitet vid kliniska koncentrationer hos människa.

Oral administrering av doser på 15 till 120 mg tolvaptan producerade en signifikant ökning av urinutsöndringshastigheten inom 2 timmar efter dosering. Ökningen av urinvolymen över 24 timmar var dosberoende. Efter orala engångsdoser på 15 till 60 mg återgick urinutsöndringshastigheterna till baslinjenivåer efter 24 timmar. Ett genomsnitt på ca 7 liter utsöndrades under 0 till 12 timmar, oberoende av dos. Markant högre doser av tolvaptan producerar mer ihållande behandlingssvar utan att påverka utsöndringens storlek, eftersom aktiva koncentrationer av tolvaptan föreligger under längre tidsperioder.

#### *Hyponatremi*

I 2 pivotala, dubbelblinda, placebokontrollerade, kliniska prövningar behandlades totalt 424 patienter med euvolemisk eller hypervolemisk hyponatremi (serumnatrium <135 mEq/l) på grund av olika underliggande orsaker (hjärtsvikt, levercirros, SIADH och andra) under 30 dagar med tolvaptan (n=216) eller placebo (n=208) med en inledande dos på 15 mg/dag. Dosen kunde ökas till 30 och 60 mg/dag, beroende på behandlingssvar, enligt ett 3 dagars titreringschema. Genomsnittlig natriumkoncentration i serum vid inträdet i prövningen var 129 mEq/l (intervall 114–136).

Det primära effektmåttet för dessa prövningar var genomsnittlig daglig AUC för förändring av serumnatrium från baslinjen till dag 4 och från baslinjen till dag 30. Tolvaptan var överlägset placebo ( $p < 0,0001$ ) för båda perioderna i båda studierna. Denna effekt sågs hos samtliga patienter, i delgruppen med svår hyponatremi (serumnatrium: <130 mEq/l) och i delgruppen med lindrig hyponatremi (serumnatrium: 130–<135 mEq/l) och för samtliga sjukdomsetiologiska delgrupper (t.ex. hjärtsvikt, cirros, SIADH/annat). Vid 7 dagar efter det att behandlingen avbrutits sjönk natriumvärdena till samma nivåer som för patienter som fått placebo.

Efter 3 dagars behandling visade den sammanlagda analysen av de två prövningarna att fem gånger fler tolvaptanbehandlade patienter än placebopatients uppnått normaliserade natriumkoncentrationer i serum (49 % mot 11 %). Denna effekt fortsatte och dag 30 hade fler tolvaptanpatienter än placebopatients fortfarande normala koncentrationer (60 % mot 27 %). Detta behandlingssvar sågs hos patienter oberoende av den underliggande sjukdomen. Resultaten av egenbedömt hälsotillstånd med användning av SF-12 Health Survey för psykiska poäng visade statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar för tolvaptanbehandling jämfört med placebo.

Data om den långsiktiga säkerheten och effekten för tolvaptan bedömdes i upp till 106 veckor i en klinisk prövning på patienter (oavsett etiologi) som tidigare hade slutfört en av de pivotala hyponatremiprövningarna. Totalt 111 patienter påbörjade tolvaptanbehandling i en öppen förlängning av prövningen, oavsett deras tidigare randomisering. Förbättrade serumnatriumnivåer observerades så tidigt som den första dagen efter dosering och fortsatte vid bedömningar under behandlingen fram till

vecka 106. När behandlingen avslutats sjönk natriumkoncentrationerna i serum till ungefärliga baslinjevärden, trots återinsättning av standardbehandling.

#### *Kliniska data från prövningar på andra patientgrupper*

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan [Effekten av vasopressinantagonism vid en studie av hjärtsviktsutfall med tolvaptan]) var en dubbelblind, kontrollerad klinisk prövning avseende långsiktigt resultat på slutenvårdspatienter med förvärrad hjärtsvikt och tecken och symtom på volymöverbelastning. I prövningen för långsiktiga resultat fick totalt 2 072 patienter 30 mg tolvaptan tillsammans med standardbehandling (standard of care) och 2 061 fick placebo tillsammans med standardbehandling. Det primära målet för prövningen var att jämföra effekterna av tolvaptan + standardbehandling med placebo + standardbehandling på tiden till dödsfall oavsett orsak och på tiden fram till första förekomsten av kardiovaskulärt dödsfall eller slutenvård för hjärtsvikt. Tolvaptanbehandling hade ingen statistiskt signifikant effekt, vare sig gynnsam eller ogynnsam, på totalöverlevnaden eller det kombinerade resultatmättet för kardiovaskulär mortalitet eller slutenvård för hjärtsvikt och gav ingen övertygande evidens för kliniskt relevant nytta

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Absorption och distribution*

Efter oral administrering absorberas tolvaptan snabbt med maximala koncentrationer i plasma cirka 2 timmar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för tolvaptan är ca. 56 %. Administrering i samband med måltid påverkar inte plasmakoncentrationerna. Efter orala engångsdoser på  $\geq 300$  mg förefaller maximala koncentrationerna i plasma stagnera, möjligen på grund av mättad absorption. Den terminala elimineringshalveringstiden är ca. 8 timmar och steady state-koncentrationer av tolvaptan erhålls efter den första dosen. Tolvaptan binds reversibelt (98 %) till plasmaproteiner.

### *Biotransformation och elimination*

Tolvaptan metaboliseras i stor omfattning av levern. Mindre än 1 % av intakt aktiv substans utsöndras oförändrad i urinen. Försök med radioaktivt märkt tolvaptan visade att 40 % av radioaktiviteten återfanns i urinen och 59 % återfanns i faeces där oförändrat tolvaptan stod för 32 % av radioaktiviteten. Tolvaptan är endast en mindre komponent i plasma (3 %).

### *Linjäritet*

Tolvaptan har linjär farmakokinetik för doser på 15 till 60 mg.

### *Farmakokinetik i särskilda grupper*

Clearance av tolvaptan påverkas inte signifikant av ålder.

Effekten av lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) på farmakokinetiken för tolvaptan undersöktes hos 87 patienter med leversjukdom av olika orsaker. Inga kliniskt signifikanta förändringar har setts i clearance för doser från 5 till 60 mg. Endast mycket begränsad information är tillgänglig för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

I en analys av populationsfarmakokinetik för patienter med leverödem var AUC av tolvaptan för patienter med allvarligt (Child-Pugh klass C) och lindrigt eller måttligt (Child-Pugh klass A och B) nedsatt njurfunktion 3,1 respektive 2,3 gånger högre än hos friska personer.

I en analys av populationsfarmakokinetik för patienter med hjärtsvikt var tolvaptankoncentrationerna för patienter med lindrigt (kreatininclearance [ $C_{cr}$ ] 50 till 80 ml/min) eller måttligt ( $C_{cr}$  20 till 50 ml/min) nedsatt njurfunktion inte signifikant annorlunda än tolvaptankoncentrationer hos patienter med normal njurfunktion ( $C_{cr}$  80 till 150 ml/min). Effekten och säkerheten för tolvaptan för patienter med kreatininclearance  $<10$  ml/min har inte utvärderats och är därför okänd.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Teratogenicitet observerades hos kaniner som fick 1 000 mg/kg/dag (15 gånger exponeringen från den rekommenderade dosen till människa på en AUC-basis). Inga teratogena effekter sågs hos kaniner med 300 mg/kg/dag (ca 2,5 till 5,3 gånger exponeringen hos människa med den rekommenderade dosen, baserat på AUC).

I en peri- och postnatal studie på råttor sågs försenad benbildning och minskad kroppsvikt hos avkomman med den höga dosen på 1 000 mg/kg/dag.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Majsstärkelse  
Hydroxipropylcellulosa  
Laktosmonohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristallin cellulosa  
Indigokarmin (E 132) aluminiumlack

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 x 1 tabletter i ett perforerat endosblister av PVC/aluminium.

30 x 1 tabletter i ett perforerat endosblister av PVC/aluminium.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/09/539/001-002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 03/08/2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08/2011

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.