

20/05/2013

Terveystieteiden ammattilaisille tarkoitettu suora tiedote Samsca[®]-valmisteen (tolvaptaanin) mahdollisesti aiheuttamasta maksavaurion riskistä

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Tämä kirje on lähetetty yhteisymmärryksessä Euroopan lääkeviraston (EMA) kanssa tiedoksesi mahdollisesta Samsca[®]-valmisteen (tolvaptaanin) aiheuttaman maksavaurion riskistä.

Tiivistelmä

- Lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota on todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin tolvaptaanin pitkäaikaista käyttöä mahdollista toista käyttöaihetta (autosomissa vallitsevasti periytyvä munuaisten monirakkulatauti) varten annosten ollessa suurempia kuin mitä hyväksytyyn käyttöaiheeseen käytetään.
- Samsca[®] on hyväksytty EU:n alueella vain antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymän (SIADH) aiheuttaman hyponatremian hoitoon aikuispotilailla.
- Maksan toimintakoearvojen suurentumisen riskiä ei voida sulkea pois myyntiluvanmukaisessa käyttöaiheessa, ja Samsca[®]-valmisteen valmisteyhteenvedo on päivitetty mahdollista maksavaurion riskiä ja maksavaurion oireista ja merkeistä ilmoittavien potilaiden hoitoa koskevilla tiedoilla. Tämän kirjeen mukana tulee päivitetty valmisteyhteenvedo, jossa uudet tiedot näkyvät korostettuina.
- Tolvaptaanin käyttäville potilaille tulee tehdä maksan toimintakokeet viipymättä, jos he ilmoittavat oireista, jotka saattavat olla merkki maksavauriosta. Näitä oireita ovat mm. väsymys, anoreksia, oikeanpuoleinen ylävatsakipu, virtsan tummuus tai keltaisuus. Jos maksavauriota epäillään, tolvaptaanin käyttö tulee keskeyttää viipymättä ja aloittaa asianmukainen hoito. Todennäköinen syy tulee määrittää tutkimusten avulla. Tolvaptaanin käyttöä ei saa aloittaa uudelleen ellei ole varmasti osoitettu, että todetun maksavaurion syy ei liity tolvaptaanin hoitoon.
- Samsca[®]-valmisteen valmisteyhteenvedo on päivitetty mahdollista maksavaurion riskiä ja maksavaurion oireista ja merkeistä ilmoittavien potilaiden hoitoa koskevilla tiedoilla.

Lisätietoja turvallisuuteen liittyvistä seikoista

- Noin 1 400:lla autosomissa vallitsevasti periytyvää munuaisten monirakkulatautia (ADPKD) sairastavalla potilaalla tehdyssä suuressa kaksoissokkoutetussa, 3-vuotisessa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (TEMPO 3:4)¹ ja sen avoimessa jatkotutkimuksessa todettiin, että kolmella potilaalla, joita hoidettiin tolvaptaanilla, seerumin alaniiniaminotransferaasin (ALAT) pitoisuus kohosi merkittävästi (>3x normaalin yläraja [ULN]) samanaikaisesti seerumin bilirubiinin pitoisuuden kliinisesti merkittävän (>2x ULN) kohoamisen kanssa. Hoidon keskeyttämisen jälkeen kaikkien kolmen potilaan tila parani. Ulkopuolinen maksa-asiantuntijoiden paneeli arvioi, että

nämä kolme tapausta ovat luultavasti tai hyvin todennäköisesti tolvaptaanin aiheuttamia. Nämä löydökset viittaavat siihen, että tolvaptaani pystyy aiheuttamaan palautumattoman ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion.

- Lisäksi tolvaptaania käytettäessä ALAT-pitoisuuksien merkittävä (>3x ULN) kohoaminen oli yleisempää kuin lumelääkettä käytettäessä. 4,4 %:lla (42/958) ADPKD-potilaista, jotka saivat tolvaptaania, ja 1,0 %:lla (5/484) potilaista, jotka saivat lumelääkettä, ALAT-pitoisuudet kohosivat enemmän kuin 3x ULN. Seerumin aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuuden todettiin kohonneen (>3xULN) 3,1 %:lla (30/958) potilaista, jotka saivat tolvaptaania, ja 0,8 %:lla (4/484) potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Useimmat maksaentsyymien poikkeavuudet todettiin 18 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Kohonneet arvot korjaantuivat asteittain tolvaptaanin käytön keskeyttämisen jälkeen.
- ADPKD-tutkimuksissa annettu tolvaptaanin suurin päiväannos (90 mg aamulla ja 30 mg iltapäivällä) oli suurempi kuin hyponatremian hoitoon Samsca®-valmisteella (tolvaptaanilla) hyväksytty suurin päiväannos 60 mg.
- Muissa tolvaptaanilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, hyväksytyä käyttöaihetta koskevat tutkimukset mukaan lukien, ei todettu maksavaurion ilmaantuvuuden lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna^{2,3}. **Nämä tiedot eivät ole kuitenkaan riittäviä sulkemaan pois sitä mahdollisuutta, että potilailla, jotka saavat tolvaptaania sen käyttöaiheen mukaisesti SIADH:n aiheuttaman hyponatremian hoitoon, saattaa olla kohonnut maksavaurion riski.**
- **Samsca®-valmistetta (tolvaptaania) ei ole hyväksytty ADPKD:n hoitoon.**

Samsca®-valmisteen (tolvaptaanin) käyttöön liittyvien epäiltyjen haittavaikutuksien raportointi

Samsca®-valmisteen käyttöön liittyviksi epäillyt haittavaikutukset kehotetaan ilmoittamaan Fimealle (www.fimea.fi).

Yhteystiedot

Samsca®-valmistetta koskevia lisätietoja saa ottamalla yhteyden Otsukaan numerolla +44 (0) 1895 207100.

Kunnioitavasti



Dr Giuseppe Di Benedetto, MD PhD
Senior Vice President
Medical Affairs and Compliance
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd



Pia Essen
Medical Director Nordic
Otsuka Pharma Scandinavia AB



Otsuka-people creating new products for better health worldwide

1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; the TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012 Nov 3. [Epub ahead of print]
2. Schrier RW, Gross P, Gheorghiane M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2099-112. Epub 2006 Nov 14.
3. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Apr;21(4):705-12. Epub 2010 Feb 25.