

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Samsca 15 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.

Apuaineet:

Tabletti sisältää noin 37 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sininen, kolmionmuotoinen, lievästi kupera, jossa toisella puolella ovat merkinnät "OTSUKA" ja "15".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymän (SIADH) aiheuttaman hyponatremian hoito aikuispotilailla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Samsca hoito pitää aloittaa sairaalassa, sillä annoksen titrausvaiheessa seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta pitää valvoa tarkkaan (ks. kohta 4.4).

#### Annostus

Tolvaptaanihoito on aloitettava sairaalassa annoksella 15 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa enintään 60 mg:aan kerran vuorokaudessa sietokyvyn mukaan halutun seerumin natriumpitoisuuden saavuttamiseksi. Titrauksen aikana potilaan seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta on seurattava (ks. kohta 4.4). Jos seerumin natriumpitoisuus ei korjaudu riittävästi, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja joko tolvaptaanin sijasta tai sen lisäksi. Potilailla, joilla seerumin natriumpitoisuus nousee asianmukaisesti, perussairautta ja seerumin natriumpitoisuuksia on seurattava säännöllisin välein mahdollisen tolvaptaanihoidon jatkamisen tarpeen arvioimiseksi. Hyponatremiassa hoitoaika määräytyy perussairauden ja sen hoidon perusteella. Tolvaptaanihoidon odotetaan kestävän niin kauan, kunnes perussairaus on riittävän hyvässä hallinnassa tai siihen asti, kun hyponatremia ei enää ole ongelma hoidon kannalta.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Tolvaptaanihoito on vasta-aiheista anuurisilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Tolvaptaania ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tehokkuutta ja turvallisuutta tässä potilasryhmässä ei ole varmistettu.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta..

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokat A ja B). Valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokka C)

sairastavilla potilailla ei ole tietoja. Näillä potilailla annostelu on suoritettava varovasti ja elektrolyyttejä ja nestetilavuutta on seurattava (ks. kohta 4.4).

#### *Iäkkäät*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

#### *Lapset*

Tietoja käytöstä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole. Samsca-valmistetta ei suositella annettavaksi lapsille.

#### *Antotapa*

Suun kautta.

Anto mieluiten aamuisin aterioista riippumatta. Tabletit pitää niellä veden kanssa, pureskelematta. Samscaa ei saa ottaa greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- anuria
- hypovolemia
- hypovoleeminen hyponatremia
- hypernatremia
- potilaat, joilta puuttuu janontunne
- raskaus (ks. kohta 4.6)
- imetys (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Välitön tarve suurentaa nopeasti seerumin natriumpitoisuutta*

Tolvaptaanin käyttöä ei ole tutkittu tilanteissa, joissa on välttämätöntä suurentaa seerumin natriumpitoisuutta nopeasti. Näille potilaille on harkittava muita hoitoja.

#### *Nesteen saanti*

Tolvaptaani voi aiheuttaa nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten jano, suun kuivuminen ja dehydraatio (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi potilailla on oltava juomavettä saatavissa ja heidän on kyettävä juomaan riittävästi vettä. Jos potilaita, joilla on nesterajoitus, hoidetaan tolvaptaanilla, on oltava erityisen varovainen liiallisen dehydraation välttämiseksi.

#### *Dehydraatio*

Tolvaptaania ottavien potilaiden nestetasapainoa on tarkkailtava, sillä tolvaptaanihoito saattaa aiheuttaa voimakasta dehydraatiota, joka on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Jos dehydraatio on ilmeinen, on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin, joita voivat olla mm. tolvaptaanin käytön keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen ja runsaampi nesteiden nauttiminen.

#### *Virtsan virtauseste*

Virtsantulo on varmistettava. Potilailla, joilla on osittainen virtsan ulosvirtauseste, esim. potilaat, joilla on eturauhasen liikakasvu tai virtsaamishäiriö, akuutin virtsaretention riski on suurentunut.

#### *Neste- ja elektrolyyttitasapaino*

Neste- ja elektrolyyttitasapainoa on seurattava kaikilla potilailla ja varsinkin munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Tolvaptaanin anto voi aiheuttaa liian nopean seerumin natriumpitoisuuden suurentumisen (> 12 mmol/l/24 h; ks. jäljempänä); siksi seerumin natriumpitoisuuden seuranta on aloitettava 4–6 tunnin sisällä hoidon aloittamisesta. Seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta on seurattava kaikilla potilailla vähintään 6 tunnin välein ensimmäisen 1–2 päivän aikana ja kunnes tolvaptaaniannos on vakaa.

### *Liian nopea seerumin natriumpitoisuuden korjaus*

Seerumin liian nopean korjauksen riski voi olla suurempi sellaisilla potilailla, joilla lähtötason seerumin natriumpitoisuus on hyvin alhainen.

Liian nopea hyponatremian korjaus (natriumpitoisuuden suureneminen  $\geq 12$  mmol/l/24 h) voi aiheuttaa osmoottisen demyelinisaation ja johtaa dysartriaan, puhumattomuuteen, dysfagiaan, letargiaan, mielialan muutoksiin, spastiseen tetraplegiaan, kouristuskohtauksiin, koomaan tai kuolemaan. Siksi potilaan seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta on seurattava tarkasti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. yllä).

Hyponatremian liian nopean korjauksen riskin vähentämiseksi seerumin natriumpitoisuus ei saa suureta enempää kuin 10–12 mmol/l/24 h ja 18 mmol/l/48 h. Siksi hoidon alussa on noudatettava tarkempia turvarajoja.

Jos natriumin korjaus on yli 6 mmol/l ensimmäisen 6 tunnin aikana tai 8 mmol/l ensimmäisen 6–12 tunnin aikana, liian nopean seerumin natriumpitoisuuden korjauksen mahdollisuus on otettava huomioon. Tällaisten potilaiden seerumin natriumpitoisuutta on seurattava useammin ja hypotonisen liuoksen antaminen on suositeltavaa. Jos seerumin natriumpitoisuus suurenee  $\geq 12$  mmol/l/24 h tai  $\geq 18$  mmol/l/48 h, tolvaptaanihoito on keskeytettävä tai lopetettava hypotonisen liuoksen antamisen jälkeen.

Potilailla, joilla on suuri demyelinisaatio-oireyhtymän riski, kuten alkoholistit, aliravitut tai hapenpuutteesta kärsivät potilaat, asianmukainen natriumin korjausnopeus voi olla pienempi kuin potilailla, joilla ei ole mitään riskitekijöitä. Tällaisten potilaiden hoidossa on oltava huolellinen.

Potilaita, jotka ovat saaneet muuta hyponatremiahoitoa tai muita seerumin natriumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) ennen Samsca-hoidon aloittamista, on hoidettava hyvin varovaisesti. Tällaisilla potilailla voi olla suurempi seerumin natriumpitoisuuden nopean korjauksen riski ensimmäisen 1–2 päivän aikana mahdollisen additiivisen vaikutuksen takia. Samsca-valmisteen antamista samanaikaisesti muiden hyponatremiahoitojen ja seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

### *Diabetes mellitus*

Diabeetikoilla, joilla veren glukoosipitoisuus on suurentunut (esim. yli 300 mg/dl), voi ilmetä pseudohyponatremiaa. Tämä tila on suljettava pois ennen tolvaptaanihoidon aloittamista ja sen aikana.

Tolvaptaani voi aiheuttaa hyperglykemiaa (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi tolvaptaania saavien diabeetikoiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Tämä koskee erityisesti tyyppin II diabeetikoita, joiden sairaus ei ole riittävän hyvässä tasapainossa.

### *Maksatoksisuus*

Lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota on todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin tolvaptaanin pitkäaikaista käyttöä mahdollista toista käyttöaihetta (aikuistyyppinen munuaisten monirakkulatauti) varten annosten ollessa suurempia kuin mitä tähän hyväksytyyn käyttöaiheeseen käytetään (ks. kohta 4.8).

Näissä kliinisissä tutkimuksissa todettiin seerumin alaniiniaminotransferaasin (ALT) pitoisuuden kliinisesti merkittävää suurentumista (yli 3 kertaa normaalin yläraja) sekä seerumin bilirubiinin kokonaismäärän kliinisesti merkittävää suurentumista (yli 2 kertaa normaalin yläraja) tolvaptaanilla hoidetulla kolmella potilaalla. Lisäksi todettiin, että ALT-pitoisuus suureni merkittävästi useammalla tolvaptaanihoitoa saaneella potilaalla (4,4 % [42/958]) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (1,0 % [5/484]). Seerumin aspartaattiaminotransferaasin (AST) pitoisuuden todettiin suurentuneen ( $>3 \times \text{ULN}$ ) 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. Nämä löydökset saattavat viitata siihen, että tolvaptaani pystyy aiheuttamaan palautumattoman ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion.

Tolvaptaania ottaville potilaille pitää tehdä maksan toimintakokeet viipymättä, jos he ilmoittavat oireista, jotka saattavat olla merkki maksavauriosta. Näitä oireita saattavat olla mm. väsymys, anoreksia, oikeanpuoleinen ylävatsakipu, virtsan tummuus tai keltaisuus. Jos maksavauriota epäillään, tolvaptaanin käyttö tulee keskeyttää viipymättä ja aloittaa asianmukainen hoito. Todennäköinen syy on määritettävä tutkimusten avulla. Tolvaptaanin käyttöä ei saa aloittaa uudelleen, ellei ole varmasti osoitettu, että todetun maksavaurion syy ei liity tolvaptaanihoitoon.

#### *Laktoosi- ja galaktoosi-intoleranssi*

Samsca sisältää apuaineena laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *CYP3A4-estäjät*

Tolvaptaanin pitoisuudet plasmassa ovat suurentuneet jopa 5,4-kertaisiksi (AUC) voimakkaiden CYP3A4-estäjien annon jälkeen. Kun CYP3A4-estäjiä (esim. ketokonatsolia, makrolidiantibiootteja, diltiatseemia) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Greippimehun ja tolvaptaanin samanaikainen anto suurensi tolvaptaanialtistuksen 1,8-kertaiseksi. Tolvaptaania saavien potilaiden on vältettävä greippimehun nauttimista.

#### *CYP3A4-induktorit*

Tolvaptaanin pitoisuudet plasmassa ovat pienentyneet jopa 87 % (AUC) CYP3A4-induktoreiden annon jälkeen. Kun CYP3A4-induktoreita (esim. rifampisiinia tai barbituraatteja) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, on noudatettava varovaisuutta.

#### *CYP3A4-substraatit*

Tolvaptaani, joka on CYP3A4-substraatti, ei vaikuttanut terveillä koehenkilöillä joidenkin muiden CYP3A4-substraattien (esim. varfariinin tai amiodaronin) pitoisuuksiin plasmassa. Tolvaptaani suurensi lovastatiinin pitoisuuksia plasmassa 1,3–1,5-kertaisiksi. Vaikka tällä suurenemisella ei ole kliinistä merkitystä, se viittaa siihen, että tolvaptaani voi suurentaa altistusta CYP3A4-substraateille.

#### *Diureetit*

Vaikka tolvaptaanin samanaikaiseen käyttöön loop- tai tiatsididiureettien kanssa ei näytä liittyvän synergististä tai additiivista vaikutusta, näistä jokainen lääkeryhmä pystyy aiheuttamaan voimakasta dehydraatiota, joka on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Jos dehydraatio tai munuaisten vajaatoiminta on ilmeinen, on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin, joita voivat olla mm. tolvaptaanin ja/tai diureettien käytön keskeyttäminen tai niiden annosten pienentäminen, runsaampi nesteiden nauttiminen sekä munuaisten vajaatoiminnan tai dehydraation mahdollisten muiden syiden hoitaminen.

#### *Digoksiini*

Digoksiinin pitoisuudet vakaassa tilassa ovat suurentuneet (1,3-kertaisesti suurimman havaitun plasmapitoisuuden [ $C_{\max}$ ] ja 1,2-kertaisesti pitoisuus/aika-kuvaajan pinta-alan [ $AUC_{\tau}$ ] kohdalla annosteluvälin aikana), kun sitä on annettu samanaikaisesti useiden, kerran vuorokaudessa annettujen 60 mg:n tolvaptaaniannosten kanssa. Digoksiinia saavia potilaita on siksi tarkkailtava digoksiinin liiallisten vaikutusten havaitsemiseksi, jos he saavat samanaikaisesti tolvaptaania.

#### *Varfariini*

Kliinisesti merkitsevistä yhteisvaikutuksista varfariinin kanssa ei ole näyttöä.

#### *Samanaikainen anto muiden hyponatremiahoitojen ja seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa*

Samsca-valmisteen samanaikaisesta käytöstä muiden hyponatremiahoitojen, kuten hypertonisen keittosuolaliuoksen tai suun kautta annettavien natriumvalmisteiden, ja seerumin natriumpitoisuutta

suurentavien lääkevalmisteiden kanssa ei ole kokemusta kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Runsaasti natriumia sisältävät lääkevalmisteet, kuten poremuotoiset kipulääkkeet ja tietyt natriumpitoiset dyspepsiahoidot, voivat myös suurentaa natriumpitoisuutta. Samsca-valmisteen samanaikainen käyttö muiden hyponatremiahoitojen tai seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa seerumin natriumpitoisuuden liian nopean korjauksen riskiä (ks. kohta 4.4), ja siksi sitä ei suositella.

#### *Vasopressiinianalogien samanaikainen anto*

Munuaisten veden eritystä lisäävän vaikutuksen lisäksi tolvaptaani pystyy estämään verisuonten vasopressiinin V2-reseptoreita, jotka ovat mukana hyytymistekijöiden (esim. von Willebrandin tekijän) vapautumisessa endoteelisoluista. Siten vasopressiinianalogien, kuten desmopressiinin, vaikutus voi heikentyä potilailla, jotka käyttävät tällaisia analogeja verenvuodon ehkäisyyn tai hallintaan, kun niitä annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa.

## 4.6 Raskaus ja imetys

### *Raskaus*

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tolvaptaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä tolvaptaanin käytön aikana. Samsca-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

### *Imetys*

Ei tiedetä, erittyykö tolvaptaani ihmisen maitoon. Rotilla suoritetuissa kokeissa tolvaptaani on erittynyt rintamaitoon.

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Samscan anto on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajaessa ja koneita käytettäessä on otettava huomioon, että tilapäistä huimausta, heikotusta ja pyörtymistä voi esiintyä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Tolvaptaanin haittavaikutusprofiili perustuu kliinisten kokeiden tietokantaan, jossa on 3294 tolvaptaanihoitoa saaneen potilaan tiedot. Haittavaikutusprofiili on yhdenmukainen vaikuttavan aineen farmakologisten vaikutusten kanssa. Esiintymistiheydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### *Hyponatremiapotilailla raportoidut haittavaikutukset*

Farmakodynaamisesti ennustettavimmat ja yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat jano, suun kuivuminen ja pollakisuria, joita ilmeni noin 18 %:lla, 9 %:lla ja 6 %:lla potilaista.

<b>Elinryhmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen: polydipsia, dehydraatio, hyperkalemia, hyperglykemia, ruokahalun heikkeneminen
Hermosto	Melko harvinainen: dysgeusia
Verisuonisto	Yleinen: ortostaattinen hypotensio

<b>Elinryhmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen: pahoinvointi Yleinen: ummetus, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen: mustelmat, kutina
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen: pollakisuria, polyuria Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: jano Yleinen: heikotus, kuume
Tutkimukset	Yleinen: veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	Yleinen: nopea hyponatremian korjaus, joka johtaa joskus neurologisiin oireisiin

Kliinissä kokeissa, joissa tutkittiin muita käyttöaiheita, havaittiin seuraavia haittavaikutuksia:  
Yleinen: alaniiniaminotransferaasin pitoisuuden suureneminen (katso kohta 4.4), aspartaattiaminotransferaasin pitoisuuden suureneminen (katso kohta 4.4), hypernatremia, hypoglykemia, hyperurikemia, synkopee, heitehuimaus, päänsärky, huonovointisuus, ripuli, verta virtsassa.  
Harvinainen: bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (katso kohta 4.4), kutiava ihottuma.

#### 4.9 Yliannos

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Terveet vapaaehtoiset koehenkilöt ovat sietäneet kliinisissä tutkimuksissa hyvin jopa 480 mg:n kerta-annoksia ja jopa 300 mg:n toistuvia vuorokausiannoksia 5 vuorokauden ajan.

Tolvaptaanin tappava mediaaniannos (LD<sub>50</sub>) suun kautta on rotilla ja koirilla > 2000 mg/kg. Kuolleisuutta ei havaittu rotilla tai koirilla, joille annettiin kerta-annos 2000 mg/kg suun kautta (suurin toteutettavissa oleva annos). Kerta-annos 2000 mg/kg suun kautta oli tappava hiirillä; sairastuneiden hiirten toksiset oireet ilmenivät liikkumisen vähenemisenä, hoipertelevana liikkumisena, vapinana ja hypotermiana.

Runsas ja pitkäaikainen veden (pelkän veden) poistuminen elimistöstä on odotettavissa. Riittävästä nesteestä saannista on huolehdittava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiiniantagonistit, ATC-koodi: C03XA01

Tolvaptaani on selektiivinen vasopressiinin V<sub>2</sub>-reseptorin antagonisti, jonka V<sub>2</sub>-reseptoriin kohdistuva affiniteetti on suurempi kuin luonnollisen arginiinivasopressiinin. Suun kautta otettuna 15–60 mg:n tolvaptaaniannokset lisäävät virtsaneritystä, mikä lisää pelkän veden poistumista elimistöstä, pienentää virtsan osmolaliteettia ja suurentaa seerumin natriumpitoisuuksia. Se ei vaikuta merkittävästi natriumin ja kaliumin erittymiseen virtsaan. Ihmisellä tolvaptaanin metaboliiteilla ei näytä olevan kliinisiä pitoisuuksina merkityksellisiä farmakologisia vaikutuksia.

Suun kautta annettuna 15–120 mg:n tolvaptaaniannokset saivat aikaan merkittävän virtsanerityksen lisääntymisen 2 tunnin kuluessa annostelusta. Vuorokausivirtsan määrän suureneminen oli annoksen suuruudesta riippuva. Yhden oraalisen 15–60 mg:n annoksen jälkeen virtsaneritys palasi lähtötasolle 24 tunnin kuluttua. Virtsa erittyi keskimäärin 7 litraa 0–12 tunnin kuluessa annoksesta riippumatta.

Huomattavasti suuremmat tolvaptaaniannokset saavat aikaan pitempiketoisen vasteen vaikuttamatta virtsanerityksen määrään, sillä tolvaptaaniin vaikuttavat pitoisuudet säilyvät elimistössä pitempään.

### *Hyponatremia*

Kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa keskeisessä kliinisessä kokeessa, joissa oli mukana yhteensä 424 potilasta, joilla oli euvoleeminen tai hypervoleeminen hyponatremia (seerumin natrium < 135 mEq/l) erilaisten perussairauksien seurauksena (sydämen vajaatoiminta, maksakirroosi, SIADH ja muita syitä), potilaita hoidettiin 30 vuorokauden ajan tolvaptaanilla (n=216) tai lumelääkkeellä (n=208) aloitusannoksen ollessa 15 mg/vrk. Annosta voitiin suurentaa 30 mg:aan ja 60 mg:aan vuorokaudessa vasteesta riippuen käyttäen 3 vuorokauden titrausohjelmaa. Keskimääräinen seerumin natriumpitoisuus oli tutkimukseen tullessa 129 mEq/l (vaihteluväli 114–136).

Ensisijainen päätapahtuma näissä kliinisissä tutkimuksissa oli seerumin natriumpitoisuuden keskimääräinen päivittäisen AUC-arvon muutos lähtötasosta Päivään 4 ja lähtötasosta Päivään 30. Tolvaptaani oli lumelääkettä parempi (p<0,0001) molempina ajanjaksoina molemmissa tutkimuksissa. Tämä vaikutus havaittiin kaikilla potilailla, vaikeiden tapausten alaryhmässä (seerumin natrium: < 130 mEq/l) ja lievien tapausten alaryhmässä (seerumin natrium: 130 – < 135 mEq/l) ja kaikissa perussairauksien mukaisissa alaryhmissä (esim. sydämen vajaatoiminta, kirroosi, SIADH/muut). Seitsemän vuorokauden kuluttua hoidon lopettamisesta natriumpitoisuudet laskivat samalle tasolle kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Kolmen vuorokauden hoidon jälkeen molempien kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi osoitti, että tolvaptaania saaneilla potilailla seerumin natriumpitoisuus normaalistui viisi kertaa useammin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (tolvaptaani 49 % vs. lumelääke 11 %). Tämä vaikutus säilyi Päivään 30, jolloin useammalla tolvaptaania kuin lumelääkettä saaneella potilaalla seerumin natriumpitoisuus oli edelleen normaali (60 % vs. 27 %). Nämä vasteet havaittiin potilailla perussairaudesta riippumatta. SF-12-terveyskyselyllä toteutetun terveydentilan itsearvion tulokset (mielenterveyspisteet) osoittivat, että tolvaptaania saaneilla potilailla paraneminen oli tilastollisesti merkitsevää ja kliinisesti merkittävää verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Tolvaptaanin pitkäaikaiseen turvallisuuteen ja tehoon liittyvät tiedot arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa enintään 106 viikon ajalta eräässä kliinisessä tutkimuksessa potilailla (perussairaudesta riippumatta), jotka olivat olleet loppuun saakka mukana jossakin hyponatremian hoitoa koskevassa keskeisessä tutkimuksessa. Kaikkiaan 111 potilasta aloitti tolvaptaanihoidon avoimessa jatkotutkimuksessa riippumatta aikaisemmasta satunnaistamisesta. Seerumin natriumpitoisuuksien korjaantumista havaittiin niinkin aikaisin kuin seuraavana päivänä hoidon aloittamisen jälkeen, mikä jatkui hoidon aikana suoritettujen määritysten osalta Viikkoon 106 saakka. Kun hoito lopetettiin, seerumin natriumpitoisuudet pienentyivät suurin piirtein lähtötasoa vastaavalle tasolle vakiohoidon uudelleenaloittamisesta huolimatta.

### *Kliiniset tiedot muilla potilasryhmillä suoritetuista kliinisistä kokeista*

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan - vasopressiiniantagonismin teho tolvaptaanilla suoritettuna sydämen vajaatoiminnan hoitotulosta koskeva tutkimus) oli kaksoissokkoutettu, kontrolloitu pitkäaikaistuloksia selvittävä kliininen koe potilailla, joilla oli paheneva sydämen vajaatoiminta ja joilla ilmeni volyymiylikuormitukseen viittaavia merkkejä ja oireita. Pitkäaikaistuloksia selvittävässä tutkimuksessa kaikkiaan 2072 potilasta sai 30 mg tolvaptaania ja vakiohoitoa, ja 2061 sai lumelääkettä ja vakiohoitoa. Pitkäaikaistuloksia selvittäneen tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli verrata tolvaptaanin + vakiohoidon ja lumelääkkeen + vakiohoidon vaikutuksia kokonaiskuolleisuuden mistä tahansa syystä ja aikaan kardiovaskulaarisista syistä tapahtuneeseen ensimmäiseen kuolemantapaukseen saakka tai sairaalahoitoon joutumiseen sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Tolvaptaanihoidolla ei ollut tilastollisesti merkitseviä, myönteisiä tai kielteisiä, vaikutuksia eloonjäämiseen yleensä tai kardiovaskulaarikuolleisuuden tai sairaalahoitoa vaatineen sydämen vajaatoiminnan yhdistettyyn päätapahtumaan. Tutkimustulokset eivät osoittaneet vakuuttavaa näyttöä kliinisesti merkittävästä hyödyistä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen ja jakautuminen*

Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen tolvaptaani imeytyy nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua annosta. Tolvaptaanin absoluuttinen hyötyosuus on noin 56 %. Samanaikainen ruuan nauttiminen ei vaikuta sen pitoisuuksiin plasmassa. Suun kautta annettujen  $\geq 300$  mg:n kerta-annosten jälkeen huippupitoisuus plasmassa näyttää tasaantuvan, mahdollisesti imeytymisen saturaation vuoksi. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on noin 8 tuntia ja tolvaptaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen annoksen jälkeen. Tolvaptaani sitoutuu palautuvasti (98 %) plasman proteiineihin.

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Tolvaptaani metaboloituu tehokkaasti maksassa. Alle 1 % muuttumattomasta vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Radioaktiivisella merkkiaineella merkityllä tolvaptaanilla tehdyt kokeet osoittivat, että 40 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 59 % ulosteissa, joissa muuttumattoman tolvaptaanin osuus oli 32 % radioaktiivisuudesta. Vain pieni osa tolvaptaanista on plasmassa (3 %).

### *Lineaarisuus*

Tolvaptaanin farmakokinetiikka on lineaarinen annoksilla 15–60 mg.

### *Farmakokinetiikka erityisissä potilasryhmissä*

Ikä ei vaikuta merkittävästi tolvaptaanin puhdistumaan.

Lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokat A ja B) vaikutusta tolvaptaanin farmakokinetiikkaan tutkittiin 87 potilaalla, joilla oli eri syistä aiheutuneita maksasairauksia. Tolvaptaanin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia annoksilla 5–60 mg. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoja. Maksan turvotuksesta kärsiville potilaille tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tolvaptaanin AUC-arvo oli 3,1 kertaa suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ja 2,3 kertaa suurempi lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokat A ja B) sairastavilla potilailla kuin terveillä tutkittavilla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tolvaptaanipitoisuudet potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma [ $C_{cr}$ ] 50–80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 20–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, eivät poikenneet merkittävästi niiden potilaiden tolvaptaanipitoisuuksista, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma [ $C_{cr}$ ] 80–150 ml/min). Tolvaptaanin tehokkuutta ja turvallisuutta potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on  $< 10$  ml/min, ei ole selvitetty, minkä vuoksi siitä ei ole tietoja.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kaniineilla havaittiin teratogeenisiä vaikutuksia, kun niille annettiin 1000 mg/kg/vrk (15 kertaa altistus, jonka aiheuttaa AUC-arvoon perustuva suositusannos ihmiselle). Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu kaniineilla annoksella 300 mg/kg/vrk (noin 2,5–5,3 kertaa ihmiselle suositeltava, AUC-arvoon perustuva annos). Rotilla suoritetuissa peri- ja postnataalitutkimuksissa todettiin viivästynyttä luutumista ja poikasten pienentynyttä ruminpainoa suurilla 1000 mg/kg vuorokausiannoksilla.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maissitärkkelys  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Indigokarmiini (E 132) alumiinilakka.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

10 x 1 tablettia perforoidussa PVC/alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksessa.  
30 x 1 tablettia perforoidussa PVC/alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd  
Hunton House  
Highbridge Business Park  
Oxford Road  
Uxbridge  
Middlesex, UB8 1LX  
Iso-Britannia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/539/001-002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03/08/2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Samsca 30 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania

Apuaineet:

Tabletti sisältää noin 74 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Sininen, pyöreä, lievästi kupera, jossa toisella puolella ovat merkinnät "OTSUKA" ja "30".

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymän (SIADH) aiheuttaman hyponatremian hoito aikuispotilailla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Samsca hoito pitää aloittaa sairaalassa, sillä annoksen titrausvaiheessa seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta pitää valvoa tarkkaan (ks. kohta 4.4).

#### Annostus

Tolvaptaanihoito on aloitettava sairaalassa annoksella 15 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa enintään 60 mg:aan kerran vuorokaudessa sietokyvyn mukaan halutun seerumin natriumpitoisuuden saavuttamiseksi. Titrauksen aikana potilaan seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta on seurattava (ks. kohta 4.4). Jos seerumin natriumpitoisuus ei korjaudu riittävästi, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja joko tolvaptaanin sijasta tai sen lisäksi. Potilailla, joilla seerumin natriumpitoisuus nousee asianmukaisesti, perussairautta ja seerumin natriumpitoisuuksia on seurattava säännöllisin välein mahdollisen tolvaptaanihoidon jatkamisen tarpeen arvioimiseksi. Hyponatremiassa hoitoaika määräytyy perussairauden ja sen hoidon perusteella. Tolvaptaanihoidon odotetaan kestävän niin kauan, kunnes perussairaus on riittävän hyvässä hallinnassa tai siihen asti, kun hyponatremia ei enää ole ongelma hoidon kannalta.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Tolvaptaanihoito on vasta-aiheista anuurisilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Tolvaptaania ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tehokkuutta ja turvallisuutta tässä potilasryhmässä ei ole varmistettu.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta..

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokat A ja B). Valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokka C)

sairastavilla potilailla ei ole tietoja. Näillä potilailla annostelu on suoritettava varovasti ja elektrolyyttejä ja nestetilavuutta on seurattava (ks. kohta 4.4).

#### *Iäkkäät*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

#### *Lapset*

Tietoja käytöstä lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole. Samsca-valmistetta ei suositella annettavaksi lapsille.

#### *Antotapa*

Suun kautta.

Anto mieluiten aamuisin aterioista riippumatta. Tabletit pitää niellä veden kanssa, pureskelematta. Samscaa ei saa ottaa greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- anuria
- hypovolemia
- hypovoleeminen hyponatremia
- hypernatremia
- potilaat, joilta puuttuu janontunne
- raskaus (ks. kohta 4.6)
- imetys (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Välitön tarve suurentaa nopeasti seerumin natriumpitoisuutta*

Tolvaptaanin käyttöä ei ole tutkittu tilanteissa, joissa on välttämätöntä suurentaa seerumin natriumpitoisuutta nopeasti. Näille potilaille on harkittava muita hoitoja.

#### *Nesteen saanti*

Tolvaptaani voi aiheuttaa nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten jano, suun kuivuminen ja dehydraatio (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi potilailla on oltava juomavettä saatavissa ja heidän on kyettävä juomaan riittävästi vettä. Jos potilaita, joilla on nesterajoitus, hoidetaan tolvaptaanilla, on oltava erityisen varovainen liiallisen dehydraation välttämiseksi.

#### *Dehydraatio*

Tolvaptaania ottavien potilaiden nestetasapainoa on tarkkailtava, sillä tolvaptaanihoito saattaa aiheuttaa voimakasta dehydraatiota, joka on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Jos dehydraatio on ilmeinen, on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin, joita voivat olla mm. tolvaptaanin käytön keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen ja runsaampi nesteiden nauttiminen.

#### *Virtsan virtauseste*

Virtsantulo on varmistettava. Potilailla, joilla on osittainen virtsan ulosvirtauseste, esim. potilaat, joilla on eturauhasen liikakasvu tai virtsaamishäiriö, akuutin virtsaretention riski on suurentunut.

#### *Neste- ja elektrolyyttitasapaino*

Neste- ja elektrolyyttitasapainoa on seurattava kaikilla potilailla ja varsinkin munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Tolvaptaanin anto voi aiheuttaa liian nopean seerumin natriumpitoisuuden suurentumisen (> 12 mmol/l/24 h; ks. jäljempänä); siksi seerumin natriumpitoisuuden seuranta on aloitettava 4–6 tunnin sisällä hoidon aloittamisesta. Seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta on seurattava kaikilla potilailla vähintään 6 tunnin välein ensimmäisen 1–2 päivän aikana ja kunnes tolvaptaaniannos on vakaa.

### *Liian nopea seerumin natriumpitoisuuden korjaus*

Seerumin liian nopean korjauksen riski voi olla suurempi sellaisilla potilailla, joilla lähtötason seerumin natriumpitoisuus on hyvin alhainen.

Liian nopea hyponatremian korjaus (natriumpitoisuuden suureneminen  $\geq 12$  mmol/l/24 h) voi aiheuttaa osmoottisen demyelinisaation ja johtaa dysartriaan, puhumattomuuteen, dysfagiaan, letargiaan, mielialan muutoksiin, spastiseen tetraplegiaan, kouristuskohtauksiin, koomaan tai kuolemaan. Siksi potilaan seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta on seurattava tarkasti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. yllä).

Hyponatremian liian nopean korjauksen riskin vähentämiseksi seerumin natriumpitoisuus ei saa suureta enempää kuin 10–12 mmol/l/24 h ja 18 mmol/l/48 h. Siksi hoidon alussa on noudatettava tarkempia turvarajoja.

Jos natriumin korjaus on yli 6 mmol/l ensimmäisen 6 tunnin aikana tai 8 mmol/l ensimmäisen 6–12 tunnin aikana, liian nopean seerumin natriumpitoisuuden korjauksen mahdollisuus on otettava huomioon. Tällaisten potilaiden seerumin natriumpitoisuutta on seurattava useammin ja hypotonisen liuoksen antaminen on suositeltavaa. Jos seerumin natriumpitoisuus suurenee  $\geq 12$  mmol/l/24 h tai  $\geq 18$  mmol/l/48 h, tolvaptaanihoito on keskeytettävä tai lopetettava hypotonisen liuoksen antamisen jälkeen.

Potilailla, joilla on suuri demyelinisaatio-oireyhtymän riski, kuten alkoholistit, aliravitut tai hapenpuutteesta kärsivät potilaat, asianmukainen natriumin korjausnopeus voi olla pienempi kuin potilailla, joilla ei ole mitään riskitekijöitä. Tällaisten potilaiden hoidossa on oltava huolellinen.

Potilaita, jotka ovat saaneet muuta hyponatremiahoitoa tai muita seerumin natriumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) ennen Samsca-hoidon aloittamista, on hoidettava hyvin varovaisesti. Tällaisilla potilailla voi olla suurempi seerumin natriumpitoisuuden nopean korjauksen riski ensimmäisen 1–2 päivän aikana mahdollisen additiivisen vaikutuksen takia. Samsca-valmisteen antamista samanaikaisesti muiden hyponatremiahoitojen ja seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

### *Diabetes mellitus*

Diabeetikoilla, joilla veren glukoosipitoisuus on suurentunut (esim. yli 300 mg/dl), voi ilmetä pseudohyponatremiaa. Tämä tila on suljettava pois ennen tolvaptaanihoidon aloittamista ja sen aikana.

Tolvaptaani voi aiheuttaa hyperglykemiaa (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi tolvaptaania saavien diabeetikoiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Tämä koskee erityisesti tyyppi II diabeetikoita, joiden sairaus ei ole riittävän hyvässä tasapainossa.

### *Maksatoksisuus*

Lääkkeen aiheuttamaa maksavauriota on todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin tolvaptaanin pitkäaikaista käyttöä mahdollista toista käyttöaihetta (aikuistyyppinen munuaisten monirakkulatauti) varten annosten ollessa suurempia kuin mitä tähän hyväksytyyn käyttöaiheeseen käytetään (ks. kohta 4.8).

Näissä kliinisissä tutkimuksissa todettiin seerumin alaniiniaminotransferaasin (ALT) pitoisuuden kliinisesti merkittävää suurentumista (yli 3 kertaa normaalin yläraja) sekä seerumin bilirubiinin kokonaismäärän kliinisesti merkittävää suurentumista (yli 2 kertaa normaalin yläraja) tolvaptaanilla hoidetulla kolmella potilaalla. Lisäksi todettiin, että ALT-pitoisuus suureni merkittävästi useammalla tolvaptaanihoitoa saaneella potilaalla (4,4 % [42/958]) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (1,0 % [5/484]). Seerumin aspartaattiaminotransferaasin (AST) pitoisuuden todettiin suurentuneen ( $>3 \times \text{ULN}$ ) 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. Nämä löydökset saattavat viitata siihen, että tolvaptaani pystyy aiheuttamaan palautumattoman ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion.

Tolvaptaania ottaville potilaille pitää tehdä maksan toimintakokeet viipymättä, jos he ilmoittavat oireista, jotka saattavat olla merkki maksavauriosta. Näitä oireita saattavat olla mm. väsymys, anoreksia, oikeanpuoleinen ylävatsakipu, virtsan tummuus tai keltaisuus. Jos maksavauriota epäillään,

tolvaptaanin käyttö tulee keskeyttää viipymättä ja aloittaa asianmukainen hoito. Todennäköinen syy on määritettävä tutkimusten avulla. Tolvaptaanin käyttöä ei saa aloittaa uudelleen, ellei ole varmasti osoitettu, että todetun maksavaurion syy ei liity tolvaptaanihoitoon.

#### *Laktoosi- ja galaktoosi-intoleranssi*

Samsca sisältää apuaineena laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### *CYP3A4-estäjät*

Tolvaptaanin pitoisuudet plasmassa ovat suurentuneet jopa 5,4-kertaisiksi (AUC) voimakkaiden CYP3A4-estäjien annon jälkeen. Kun CYP3A4-estäjiä (esim. ketokonatsolia, makrolidiantibiootteja, diltiatseemia) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Greippimehun ja tolvaptaanin samanaikainen anto suurensi tolvaptaanialtistuksen 1,8-kertaiseksi. Tolvaptaanin saavien potilaiden on vältettävä greippimehun nauttimista.

#### *CYP3A4-induktorit*

Tolvaptaanin pitoisuudet plasmassa ovat pienentyneet jopa 87 % (AUC) CYP3A4-induktoreiden annon jälkeen. Kun CYP3A4-induktoreita (esim. rifampisiinia tai barbituraatteja) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, on noudatettava varovaisuutta.

#### *CYP3A4-substraatit*

Tolvaptaanin, joka on CYP3A4-substraatti, ei vaikuttanut terveillä koehenkilöillä joidenkin muiden CYP3A4-substraattien (esim. varfariinin tai amiodaronin) pitoisuuksiin plasmassa. Tolvaptaanin suurensi lovastatiinin pitoisuuksia plasmassa 1,3–1,5-kertaisiksi. Vaikka tällä suurenemisella ei ole kliinistä merkitystä, se viittaa siihen, että tolvaptaanin voi suurentaa altistusta CYP3A4-substraateille.

#### *Diureetit*

Vaikka tolvaptaanin samanaikaiseen käyttöön loop- tai tiatsididiureettien kanssa ei näytä liittyvän synergististä tai additiivista vaikutusta, näistä jokainen lääkeryhmä pystyy aiheuttamaan voimakasta dehydraatiota, mikä on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Jos dehydraatio tai munuaisten vajaatoiminta on ilmeinen, on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin, joita voivat olla mm. tolvaptaanin ja/tai diureettien käytön keskeyttäminen tai niiden annosten pienentäminen, runsaampi nesteiden nauttiminen sekä munuaisten vajaatoiminnan tai dehydraation mahdollisten muiden syiden hoitaminen.

#### *Digoksiini*

Digoksiinin pitoisuudet vakaassa tilassa ovat suurentuneet (1,3-kertaisesti suurimman havaitun plasmapitoisuuden [ $C_{max}$ ] ja 1,2-kertaisesti pitoisuus/aika-kuvaajan pinta-alan [ $AUC_{\tau}$ ] kohdalla annosteluvälin aikana), kun sitä on annettu samanaikaisesti useiden, kerran vuorokaudessa annettujen 60 mg:n tolvaptaaniannosten kanssa. Digoksiinia saavia potilaita on siksi tarkkailtava digoksiinin liiallisten vaikutusten havaitsemiseksi, jos he saavat samanaikaisesti tolvaptaanin.

#### *Varfariini*

Kliinisesti merkitsevistä yhteisvaikutuksista varfariinin kanssa ei ole näyttöä.

#### *Samanaikainen anto muiden hyponatremiahoitojen ja seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa*

Samsca-valmisteen samanaikaisesta käytöstä muiden hyponatremiahoitojen, kuten hypertonisen keittosuolaliuoksen tai suun kautta annettavien natriumvalmisteiden, ja seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa ei ole kokemusta kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Runsaasti natriumia sisältävät lääkevalmisteet, kuten poremuotoiset kipulääkkeet ja tietyt natriumpitoiset dyspepsiahoidot, voivat myös suurentaa natriumpitoisuutta. Samsca-valmisteen

samanaikainen käyttö muiden hyponatremiahoitojen tai seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa seerumin natriumpitoisuuden liian nopean korjauksen riskiä (ks. kohta 4.4), ja siksi sitä ei suositella.

#### *Vasopressiinianalogien samanaikainen anto*

Munuaisten veden eritystä lisäävän vaikutuksen lisäksi tolvaptaani pystyy estämään verisuonten vasopressiinin V2-reseptoreita, jotka ovat mukana hyytymistekijöiden (esim. von Willebrandin tekijän) vapautumisessa endoteelisoluista. Siten vasopressiinianalogien, kuten desmopressiinin, vaikutus voi heikentyä potilailla, jotka käyttävät tällaisia analogeja verenvuodon ehkäisyyn tai hallintaan, kun niitä annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa.

## **4.6 Raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tolvaptaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä tolvaptaanin käytön aikana. Samsca-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

### *Imetys*

Ei tiedetä, erittyykö tolvaptaani ihmisen maitoon. Rotilla suoritetuissa kokeissa tolvaptaani on erittynyt rintamaitoon.

Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Samscan anto on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ajaessa ja koneita käytettäessä on otettava huomioon, että tilapäistä huimausta, heikotusta ja pyörtymistä voi esiintyä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Tolvaptaanin haittavaikutusprofiili perustuu kliinisten kokeiden tietokantaan, jossa on 3294 tolvaptaanihoitoa saaneen potilaan tiedot. Haittavaikutusprofiili on yhdenmukainen vaikuttavan aineen farmakologisten vaikutusten kanssa. Esiintymistiheydet luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### *Hyponatremiapotilailla raportoidut haittavaikutukset*

Farmakodynaamisesti ennustettavimmat ja yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat jano, suun kuivuminen ja pollakisuria, joita ilmeni noin 18 %:lla, 9 %:lla ja 6 %:lla potilaista.

<b>Elinryhmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen: polydipsia, dehydraatio, hyperkalemia, hyperglykemia,, ruokahalun heikkeneminen
Hermosto	Melko harvinainen: dysgeusia
Verisuonisto	Yleinen: ortostaattinen hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen: pahoinvointi Yleinen: ummetus, suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen: mustelmat, kutina

<b>Elinryhmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen: pollakisuria, polyuria Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen: jano Yleinen: heikotus, kuume
Tutkimukset	Yleinen: veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	Yleinen: nopea hyponatremian korjaus, joka johtaa joskus neurologisiin oireisiin

Kliinissä kokeissa, joissa tutkittiin muita käyttöaiheita, havaittiin seuraavia haittavaikutuksia:  
Yleinen: alaniiniaminotransferaasin pitoisuuden suureneminen (katso kohta 4.4), aspartaatti-aminotransferaasin pitoisuuden suureneminen (katso kohta 4.4), hypernatremia, hypoglykemia, hyperurikemia, synkopee, heitehuimaus, päänsärky, huonovointisuus, ripuli, verta virtsassa..  
Harvinainen: bilirubiinin pitoisuuden suureneminen (katso kohta 4.4), kutiava ihottuma.

#### 4.9 Yliannos

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Terveet vapaaehtoiset koehenkilöt ovat sietäneet kliinisissä tutkimuksissa hyvin jopa 480 mg:n kerta-annoksia ja jopa 300 mg:n toistuvia vuorokausiannoksia 5 vuorokauden ajan.

Tolvaptaanin tappava mediaaniannos (LD<sub>50</sub>) suun kautta on rotilla ja koirilla > 2000 mg/kg. Kuolleisuutta ei havaittu rotilla tai koirilla, joille annettiin kerta-annos 2000 mg/kg suun kautta (suurin toteutettavissa oleva annos). Kerta-annos 2000 mg/kg suun kautta oli tappava hiirillä; sairastuneiden hiirten toksiset oireet ilmenivät liikkumisen vähenemisenä, hoipertelevana liikkumisena, vapinana ja hypotermiana.

Runsas ja pitkäaikainen veden (pelkän veden) poistuminen elimistöstä on odotettavissa. Riittävästä nesteen saannista on huolehdittava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Vasopressiiniantagonistit, ATC-koodi: C03XA01

Tolvaptaani on selektiivinen vasopressiinin V<sub>2</sub>-reseptorin antagonisti, jonka V<sub>2</sub>-reseptoriin kohdistuva affiniteetti on suurempi kuin luonnollisen arginiinivasopressiinin. Suun kautta otettuna 15–60 mg:n tolvaptaaniannokset lisäävät virtsaneritystä, mikä lisää pelkän veden poistumista elimistöstä, pienentää virtsan osmolaliteettia ja suurentaa seerumin natriumpitoisuuksia. Se ei vaikuta merkittävästi natriumin ja kaliumin erittymiseen virtsaan. Ihmisellä tolvaptaanin metaboliiteilla ei näytä olevan kliinisiä pitoisuuksina merkityksellisiä farmakologisia vaikutuksia.

Suun kautta annettuna 15–120 mg:n tolvaptaaniannokset saivat aikaan merkittävän virtsanerityksen lisääntymisen 2 tunnin kuluessa annostelusta. Vuorokausivirtsan määrän suureneminen oli annoksen suuruudesta riippuva. Yhden oraalisesti 15–60 mg:n annoksen jälkeen virtsaneritys palasi lähtötasolle 24 tunnin kuluttua. Virtsaa erittyi keskimäärin 7 litraa 0–12 tunnin kuluessa annoksesta riippumatta. Huomattavasti suuremmat tolvaptaaniannokset saavat aikaan pitempiketoisen vasteen vaikuttamatta virtsanerityksen määrään, sillä tolvaptaanin vaikuttavat pitoisuudet säilyvät elimistössä pitempään.



### *Hyponatremia*

Kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa keskeisessä kliinisessä kokeessa, joissa oli mukana yhteensä 424 potilasta, joilla oli euvoleeminen tai hypervoleeminen hyponatremia (seerumin natrium < 135 mEq/l) erilaisten perussairauksien seurauksena (sydämen vajaatoiminta, maksakirroosi, SIADH ja muita syitä), potilaita hoidettiin 30 vuorokauden ajan tolvaptaanilla (n=216) tai lumelääkkeellä (n=208) aloitusannoksen ollessa 15 mg/vrk. Annosta voitiin suurentaa 30 mg:aan ja 60 mg:aan vuorokaudessa vasteesta riippuen käyttäen 3 vuorokauden titrausohjelmaa.

Keskimääräinen seerumin natriumpitoisuus oli tutkimukseen tultaessa 129 mEq/l (vaihteluväli 114–136).

Ensisijainen päätetapahtuma näissä kliinisissä tutkimuksissa oli seerumin natriumpitoisuuden keskimääräinen päivittäisen AUC-arvon muutos lähtötasosta Päivään 4 ja lähtötasosta Päivään 30. Tolvaptani oli lumelääkettä parempi (p<0,0001) molempina ajanjaksoina molemmista tutkimuksista. Tämä vaikutus havaittiin kaikilla potilailla, vaikeiden tapausten alaryhmässä (seerumin natrium: < 130 mEq/l) ja lievien tapausten alaryhmässä (seerumin natrium: 130 – < 135 mEq/l) ja kaikissa perussairauksien mukaisissa alaryhmissä (esim. sydämen vajaatoiminta, kirroosi, SIADH/muut). Seitsemän vuorokauden kuluttua hoidon lopettamisesta natriumpitoisuudet laskivat samalle tasolle kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Kolmen vuorokauden hoidon jälkeen molempien kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi osoitti, että tolvaptaania saaneilla potilailla seerumin natriumpitoisuus normalistui viisi kertaa useammin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (tolvaptani 49 % vs. lumelääke 11 %). Tämä vaikutus säilyi Päivään 30, jolloin useammalla tolvaptaania kuin lumelääkettä saaneella potilaalla seerumin natriumpitoisuus oli edelleen normaali (60 % vs. 27 %). Nämä vasteet havaittiin potilailla perussairaudesta riippumatta. SF-12-terveyskyselyllä toteutetun terveydentilan itsearvion tulokset (mielenterveyspisteet) osoittivat, että tolvaptaania saaneilla potilailla paraneminen oli tilastollisesti merkitsevää ja kliinisesti merkittävää verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Tolvaptanin pitkäaikaiseen turvallisuuteen ja tehoon liittyvät tiedot arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa enintään 106 viikon ajalta erässä kliinisessä tutkimuksessa potilailla (perussairaudesta riippumatta), jotka olivat olleet loppuun saakka mukana jossakin hyponatremian hoitoa koskevassa keskeisessä tutkimuksessa. Kaikkiaan 111 potilasta aloitti tolvaptanihoidon avoimessa jatkotutkimuksessa riippumatta aikaisemmasta satunnaistamisesta. Seerumin natriumpitoisuuksien korjaantumista havaittiin niinkin aikaisin kuin seuraavana päivänä hoidon aloittamisen jälkeen, mikä jatkui hoidon aikana suoritettujen määritysten osalta Viikkoon 106 saakka. Kun hoito lopetettiin, seerumin natriumpitoisuudet pienentyivät suurin piirtein lähtötasoa vastaavalle tasolle vakiohoidon uudelleenaloittamisesta huolimatta.

### *Kliiniset tiedot muilla potilasryhmillä suoritetuista kliinisistä kokeista*

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan - vasopressiiniantagonismin teho tolvaptaanilla suoritettuna sydämen vajaatoiminnan hoitotulosta koskeva tutkimus) oli kaksoissokkoutettu, kontrolloitu pitkäaikaistuloksia selvittävä kliininen koe potilailla, joilla oli paheneva sydämen vajaatoiminta ja joilla ilmeni volyymiylikuormitukseen viittaavia merkkejä ja oireita. Pitkäaikaistuloksia selvittävässä tutkimuksessa kaikkiaan 2072 potilasta sai 30 mg tolvaptaania ja vakiohoitoa, ja 2061 sai lumelääkettä ja vakiohoitoa. Pitkäaikaistuloksia selvittäneen tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli verrata tolvaptanin + vakiohoidon ja lumelääkkeen + vakiohoidon vaikutuksia kokonaiskuolleisuuden mistä tahansa syystä ja aikaan kardiovaskulaarisista syistä tapahtuneeseen ensimmäiseen kuolemantapaukseen saakka tai sairaalahoitoon joutumiseen sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Tolvaptanihoidolla ei ollut tilastollisesti merkitseviä, myönteisiä tai kielteisiä, vaikutuksia eloonjäämiseen yleensä tai kardiovaskulaarikuolleisuuden tai sairaalahoitoa vaatineen sydämen vajaatoiminnan yhdistettyyn päätetapahtumaan. Tutkimustulokset eivät osoittaneet vakuuttavaa näyttöä kliinisesti merkittävästä hyödystä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen ja jakautuminen*

Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen tolvaptaani imeytyy nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua annosta. Tolvaptaanin absoluuttinen hyötyosuus on noin 56 %. Samanaikainen ruuan nauttiminen ei vaikuta sen pitoisuuksiin plasmassa. Suun kautta annettujen  $\geq 300$  mg:n kerta-annosten jälkeen huippupitoisuus plasmassa näyttää tasaantuvan, mahdollisesti imeytymisen saturaation vuoksi. Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on noin 8 tuntia ja tolvaptaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan ensimmäisen annoksen jälkeen. Tolvaptaani sitoutuu palautuvasti (98 %) plasman proteiineihin.

### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Tolvaptaani metaboloituu tehokkaasti maksassa. Alle 1 % muuttumattomasta vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Radioaktiivisella merkkiaineella merkityllä tolvaptaanilla tehdyt kokeet osoittivat, että 40 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 59 % ulosteissa, joissa muuttumattoman tolvaptaanin osuus oli 32 % radioaktiivisuudesta. Vain pieni osa tolvaptaanista on plasmassa (3 %).

### *Lineaarisuus*

Tolvaptaanin farmakokinetiikka on lineaarinen annoksilla 15–60 mg.

### *Farmakokinetiikka erityisissä potilasryhmissä*

Ikä ei vaikuta merkittävästi tolvaptaanin puhdistumaan.

Lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokat A ja B) vaikutusta tolvaptaanin farmakokinetiikkaan tutkittiin 87 potilaalla, joilla oli eri syistä aiheutuneita maksasairauksia. Tolvaptaanin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia annoksilla 5–60 mg. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoja. Maksan turvotuksesta kärsiville potilaille tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tolvaptaanin AUC-arvo oli 3,1 kertaa suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ja 2,3 kertaa suurempi lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokat A ja B) sairastavilla potilailla kuin terveillä tutkittavilla.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tolvaptaanipitoisuudet potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma [ $C_{cr}$ ] 50–80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 20–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, eivät poikenneet merkittävästi niiden potilaiden tolvaptaanipitoisuuksista, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma [ $C_{cr}$ ] 80–150 ml/min). Tolvaptaanin tehokkuutta ja turvallisuutta potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on  $< 10$  ml/min, ei ole selvitetty, minkä vuoksi siitä ei ole tietoja.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kaniineilla havaittiin teratogeenisiä vaikutuksia, kun niille annettiin 1000 mg/kg/vrk (15 kertaa altistus, jonka aiheuttaa AUC-arvoon perustuva suositusannos ihmiselle). Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu kaniineilla annoksella 300 mg/kg/vrk (noin 2,5–5,3 kertaa ihmiselle suositeltava, AUC-arvoon perustuva annos). Rotilla suoritetuissa peri- ja postnataalitutkimuksissa todettiin viivästynyttä luutumista ja poikasten pienentynyttä ruminpainoa suurilla 1000 mg/kg vuorokausiannoksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Maissitärkkelys  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Indigokarmiini (E 132) alumiinilakka.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

10 x 1 tablettia perforoidussa PVC/alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksessa.  
30 x 1 tablettia perforoidussa PVC/alumiiniyksittäisannosläpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd  
Hunton House  
Highbridge Business Park  
Oxford Road  
Uxbridge  
Middlesex, UB8 1LX  
Iso-Britannia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/539/003-004

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03/08/2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.