

Samsca

M R EF

Otsuka Pharma Scandinavia

Tablett 7,5 mg

(blå, rektangulär, något konvex med måtten 7,7×4,35×2,5 mm, präglad med "OTSUKA" och "7.5" på ena sidan)

Vasopressinantagonist

Aktiv substans:

Tolvaptan

ATC-kod:

C03XA01

Läkemedel från Otsuka Pharma Scandinavia omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Samsca tablett 7,5 mg, 15 mg och 30 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 05/2022.

Indikationer

Samsca är avsett för behandling av vuxna med hyponatremi sekundärt till SIADH (inadekvat ADH-sekretion).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll eller mot benzazepin eller benzazepinderivat (se avsnitt Varningar och försiktighet)
- Anuri
- Minskad vätskevolym
- Hypovolemisk hyponatremi
- Hypernatremi
- Patienter som inte kan känna törst
- Graviditet (se avsnitt Graviditet)
- Amning (se avsnitt Amning)

Dosering

På grund av behovet av en dostitreringsfas med noggrann övervakning av serumnatrium- och volymstatus (se avsnitt Varningar och försiktighet) ska behandling med Samsca inledas på sjukhus.

Behandling med tolvaptan ska 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.

Dosen 7,5 mg ska övervägas till patienter med risk för en alltför snabb korrigerings av natriumnivån, t ex vid tumörsjukdom, mycket låga utgångskoncentrationer av serumnatrium, behandling med diuretika eller tillskott av natrium (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Under titrering ska patienterna monitoreras avseende serumnatrium- och volymstatus (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om förbättringarna av natriumnivåerna i serum är otillräckliga ska andra behandlingsalternativ beaktas, antingen i stället för eller som tillägg till tolvaptan. Användning av tolvaptan i kombination med andra alternativ kan öka risken för alltför snabb korrigerande av serumnatrium (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner). För patienter med en tillräcklig ökning av serumnatrium ska 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. Samsca ska inte tas i samband med grapefruktjuice (se avsnitt Interaktioner).

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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 ska övervakas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Det behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B).

Äldre

Det behövs ingen dosjustering till äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tolvaptan för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Samsca rekommenderas inte till den pediatrika åldersgruppen.

Administreringssätt

Oral användning.

Administrering bör helst ske på morgonen utan hänsyn till måltider. Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten. De får inte tuggas.

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 ska 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 Biverkningar). Därför måste patienterna ha tillgång till vatten och kunna dricka tillräckliga mängder vatten. Om patienter med vätskerestriktioner behandlas med tolvaptan ska extra försiktighet iakttas för att säkerställa att patienterna inte blir alltför dehydrerade.

Dehydrering

Volymstatus ska övervakas hos patienter som tar tolvaptan eftersom behandling med tolvaptan kan leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Om dehydrering blir uppenbar ska lämpliga åtgärder vidtas vilka kan innefatta behovet av att avbryta eller minska dosen av tolvaptan och att öka vätskeintaget.

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.

Vätske- och elektrolytbalans

Vätske- och elektrolytstatus ska övervakas för alla patienter och speciellt för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Administrering av tolvaptan kan orsaka alltför snabba höjningar av serumnatrium (≥ 12 mmol/l per 24 timmar, se nedan). Därför ska övervakning av serumnatrium för alla patienter inledas senast 4 till

6 timmar efter behandlingens inledning. Under de första 1 till 2 dagarna och tills tolvaptdosen är stabiliserad ska serumnatrium- och volymstatus kontrolleras minst var sjätte timme.

Alltför snabb korrigerig av serumnatrium

Patienter med mycket låga utgångskoncentrationer av serumnatrium kan löpa större risk för en alltför snabb korrigerig av serumnatrium.

En alltför snabb korrigerig av hyponatremi (ökning ≥ 12 mmol/liter/24 timmar) kan orsaka osmotisk demyelinisering vilket leder till dysartri, mutism, dysfagi, letargi, affektiva förändringar, spastisk tetrapares, krampanfall, koma eller död. Efter behandlingens inledning ska därför patienter övervakas noga avseende serumnatrium- och volymstatus (se ovan).

För att minimera risken för en alltför snabb korrigerig av hyponatremi bör ökningen av serumnatrium vara mindre än 10 mmol/liter/24 timmar till 12 mmol/liter/24 timmar och mindre än 18 mmol/liter/48 timmar. Därför gäller fler säkerhetsgränser under den tidiga behandlingsfasen.

Om natriumkorrigerigen överskrider 6 mmol/l under de första 6 administreringstimmarna respektive 8 mmol/l under de första 6 till 12 timmarna, bör man beakta risken för att korrigerigen av serumnatrium kan vara alltför snabb. Dessa patienter bör övervakas mer frekvent avseende deras serumnatrium och administrering av hypoton vätska rekommenderas. Om serumnatrium ökar ≥ 12 mmol/l inom 24 timmar eller ≥ 18 mmol/l inom 48 timmar ska tolvaptanbehandlingen avbrytas tillfälligt eller permanent följt av administrering av hypoton vätska.

När det gäller patienter som löper högre risk för

demyeliniseringssyndrom, t ex patienter med hypoxi, alkoholism eller undernäring, kan den lämpliga hastigheten för natriumkorrigering vara lägre än för patienter utan riskfaktorer. Dessa patienter bör behandlas med stor försiktighet.

Patienter som fått annan behandling för hyponatremi eller läkemedel som ökar koncentrationerna av serumnatrium (se avsnitt Interaktioner) innan behandlingen med Samsca inleds ska behandlas med stor försiktighet. Dessa patienter kan löpa en högre risk för att utveckla en snabb korrigering av serumnatrium under de första 1 till 2 dagarnas behandling på grund av möjliga additiva effekter.

Samtidig administrering av Samsca och andra behandlingar för hyponatremi, och läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium, rekommenderas inte under inledande behandling eller för andra patienter med mycket låga koncentrationer av serumnatrium vid baslinje (se avsnitt Interaktioner).

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 Biverkningar). Därför bör diabetespatienter som behandlas med tolvaptan hanteras med försiktighet. Detta gäller särskilt patienter med otillräckligt kontrollerad typ II-diabetes.

Idiosynkratisk levertoxicitet

Leverskada som inducerats av tolvaptan har observerats i kliniska prövningar där man undersökte en annan indikation (autosomt dominant polycystisk njursjukdom [ADPKD]) med långvarig användning av tolvaptan vid högre doser än för den godkända indikationen (se avsnitt Biverkningar).

Erfarenheterna av tolvaptan vid ADPKD efter marknadsgodkännandet inkluderar rapporter om akut leversvikt som krävt levertransplantation (se avsnitt Biverkningar).

I dessa kliniska prövningar observerades kliniskt signifikanta höjningar (större än 3 × den övre normalgränsen, *Upper Limit of Normal* [ULN]) av alaninaminotransferas (ALAT) i serum, tillsammans med kliniskt signifikanta höjningar (större än 2 × ULN) av totalt bilirubin i serum hos 3 patienter som behandlades med tolvaptan. Dessutom observerades en ökad incidens av signifikanta förhöjningar av ALAT hos patienter som behandlades med tolvaptan (4,4 % [42/958]) jämfört med patienter som fick placebo (1,0 % [5/484]). Förhöjning (>3×ULN) av aspartataminotransferas (ASAT) i serum sågs hos 3,1 % (30/958) av patienterna på tolvaptan och hos 0,8 % (4/484) av patienterna på placebo. De flesta av de avvikande leverenzymvärdena observerades under de första 18 månadernas behandling. Förhöjningarna förbättrades gradvis när tolvaptan hade satts ut. Dessa fynd kan tyda på att tolvaptan har potentialen att orsaka irreversibel och potentiellt dödlig leverskada.

I en säkerhetsstudie av tolvaptan vid hyponatremi sekundärt till SIADH, genomförd efter läkemedlets godkännande, iakttogs flera fall av leversjukdomar och förhöjda aminotransferaser (se avsnitt Biverkningar).

Leverfunktionstester ska utföras omgående på patienter som tar tolvaptan och rapporterar symtom som skulle kunna tyda på leverskada, inklusive trötthet, anorexi, besvär i övre högra delen av buken, mörk urin eller gulsot. Om leverskada misstänks ska tolvaptan omgående sättas ut, lämplig behandling ska sättas in och undersökningar ska utföras för att fastställa den troliga orsaken. Tolvaptan får inte sättas in på nytt till patienter såvida man inte kan fastställa att orsaken till den observerade leverskadan inte har något samband med behandlingen med tolvaptan.

Anafylaxi

Efter godkännandet för försäljning har anafylaxi (inklusive anafylaktisk chock och generaliserat utslag) rapporterats vid enstaka tillfällen efter administrering av tolvaptan.

Patienterna måste monitoreras noggrant under behandlingen. Patienter med kända överkänslighetsreaktioner mot benzazepin eller benzazepinderivat (t.ex. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) kan löpa risk för överkänslighetsreaktioner mot tolvaptan (se avsnitt Kontraindikationer).

Om en anafylaktisk reaktion eller andra allvarliga allergiska reaktioner uppkommer, måste administreringen av tolvaptan upphöra omedelbart och lämplig behandling sättas in. Eftersom överkänslighet är en kontraindikation (se avsnitt Kontraindikationer) får behandling aldrig sättas in igen efter en anafylaktisk reaktion eller andra allvarliga allergiska reaktioner.

Laktos

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

Interaktioner

Samtidig administrering med andra behandlingar för hyponatremi och läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium

Det saknas erfarenhet från kontrollerade kliniska prövningar av samtidig användning av Samsca och andra behandlingar för hyponatremi, t ex hypertont natriumkloridlösning, orala natriumformuleringar och läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium. Läkemedel med högt natriuminnehåll, t ex smärtstillande bruspreparat och vissa natriuminnehållande behandlingar för dyspepsi kan också öka koncentrationen av serumnatrium. Samtidig användning av Samsca och andra behandlingar för hyponatremi eller andra läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium kan leda till en högre risk för att utveckla en snabb korrigerings av serumnatrium (se avsnitt Varningar och försiktighet) och rekommenderas därför inte under inledande behandling eller för andra patienter med mycket låga koncentrationer av serumnatrium vid baslinje där snabb korrigerings kan innebära en risk för osmotisk demyelinisering (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för tolvaptan

CYP3A4-hämmare

Plasmakoncentrationerna av tolvaptan har ökat med upp till 5,4-faldig AUC (area under time-concentration curve) efter administreringen av starka CYP3A4-hämmare. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t ex ketokonazol, makrolidantibiotika, diltiazem) och tolvaptan. 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 ska iakttas när CYP3A4-inducerare (t ex rifampicin, barbiturater) administreras samtidigt som tolvaptan.

Effekt av tolvaptan på farmakokinetiken för andra läkemedel

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-faldig 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.

Transportsubstrat

P-glykoproteinsubstrat

In vitro-studier indikerar att tolvaptan är ett substrat och en kompetitiv hämmare av P-glykoprotein (P-gp).

Digoxinkoncentrationerna vid *steady state* blev förhöjda (1,3 gånger maximal observerad plasmakoncentration [$C_{\max}$] och 1,2 gånger area under kurvan för plasmakoncentration-tid under doseringsintervallet [AUC_t]) vid samtidig administrering av flera doser tolvaptan à 60 mg en gång dagligen. Patienter som får digoxin eller andra P-gp-substrat med smal terapeutisk bredd (t.ex. dabigatranetexilat) måste därför behandlas med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter när de får behandling med tolvaptan.

BCRP och OCT1

Samtidig administrering av tolvaptan (90 mg) och BCRP-substratet rosuvastatin (5 mg) medförde en ökning av $C_{\max}$ och AUC_t för rosuvastatin med 54 % respektive 69 %. Om substrat av BCRP (t.ex. sulfasalazin) administreras samtidigt som tolvaptan, måste patienterna behandlas med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter av dessa läkemedel.

Om substrat av OCT1 (t.ex. metformin) administreras samtidigt som tolvaptan, måste patienterna behandlas med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter av dessa läkemedel.

Diuretika

Det verkar inte finnas någon synergistisk eller additiv effekt av samtidig användning av tolvaptan och loop- och tiaziddiuretika, men varje läkemedelsklass har dock potentialen att leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Om dehydrering eller njurdysfunktion blir uppenbar ska lämpliga

åtgärder vidtas vilka kan innefatta behovet av att avbryta eller minska doserna av tolvaptan och/eller diuretika, öka vätskeintaget samt utvärdera och åtgärda andra potentiella orsaker till njurdysfunktion eller dehydrering.

Samtidig administrering med vasopressinanaloga läkemedel

Förutom dess renala vattendrivande effekt, kan tolvaptan blockera vaskulära vasopressin-V2-receptorer som ingår i frisättningen av koagulationsfaktorer (t ex von Willebrand-faktor) från endotelceller. Därför kan effekten av vasopressinanaloga läkemedel, t ex desmopressin, försvagas hos patienter som använder sådana läkemedel för att förhindra eller kontrollera blödning vid samtidig administrering med tolvaptan.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tolvaptan i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd.

Samsca är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer). Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med tolvaptan.

Amning

Det är okänt om tolvaptan utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att tolvaptan utsöndras i bröstmjolk (ytterligare information finns i avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd. Samsca är kontraindicerat under amning (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människor är okänd.

Trafik

Samsca har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförandet av fordon eller användning av maskiner bör emellertid beaktas att yrsel, asteni eller synkope kan förekomma tillfälligt.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen för tolvaptan vid behandling av SIADH grundas på en databas för kliniska prövningar med 3 294 tolvaptanbehandlade patienter och överensstämmer med farmakologin för den aktiva substansen. De farmakodynamiskt förutsebara och oftast rapporterade biverkningarna är törst, muntorrhet och pollakisuri vilka förekommer hos cirka 18 %, 9 % och 6 % av patienterna.

Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna från kliniska prövningar motsvarar mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvensen av biverkningar som rapporterats vid användning efter marknadsintroduktion kan inte fastställas eftersom de baseras på

spontana rapporter. Följaktligen klassificeras frekvensen av dessa biverkningar som "ingen känd frekvens".

Organsystem	Frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				anafylaktisk chock, generaliserat utslag
Metabolism och nutrition		polydipsi, dehydrering, hyperkalemi, hyperglykemi ¹ , hypoglykemi ¹ , hypernatremi ¹ , hyperurikemi ¹ , minskad aptit		
Centrala och perifera nervsystemet		synkope ¹ , huvudvärk ¹ , yrsel ¹	dysgeusi	
Blodkärl		ortostatisk hypotoni		

Organsystem	Frekvens			
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning, diarré ¹ , muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad		ekkymos, pruritus	kliande utslag ¹	
Njurar och urinvägar		pollakisuri, polyuri	nedsatt njurfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringstillfället	törst	asteni, pyrexia, sjukdomskänsla ¹		
Lever och gallvägar				leversjukdomar ² , akut leversvikt ³
Undersökningar		hematuri ¹ , förhöjt alani-aminotransferas (se avsnitt Varningar och försiktighet) ¹ , ,	ökat bilirubin (se avsnitt Varningar och försiktighet) ¹	förhöjda aminotransferaser ²

Organsystem	Frekvens			
		förhöjt aspartataminotransferas (se avsnitt Varningar och försiktighet) ¹ , förhöjd nivå av blodkreatinin		
Kirurgiska och medicinska åtgärder	snabb korrigerings av hyponatremi, vilket ibland leder till neurologiska symtom			

¹ har iakttagits i kliniska prövningar där man undersökt andra indikationer

² i en säkerhetsstudie av hyponatremi sekundär till SIADH som utförts efter läkemedlets godkännande

³ observerat efter marknadsgodkännandet för tolvaptan vid ADPKD. Levertransplantation krävdes.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Snabb korrigerings av hyponatremi

I en säkerhetsstudie av tolvaptan vid hyponatremi sekundär till SIADH, utförd efter läkemedlets godkännande, med en hög andel tumörpatienter (främst med småcelligt lungkarcinom), befanns förekomsten av snabb korrigerings av hyponatremi vara högre än i kliniska prövningar, hos patienter med lågt serumnatrium vid baslinjen lika väl som hos patienter som samtidigt medicinerade med diuretika och/eller natriumkloridlösning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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.

Det finns ingen specifik antidot för tolvaptanförgiftning. Tecknen och symtomen på en akut överdos kan förväntas vara identiska med tecknen på alltför kraftig farmakologisk effekt: en ökning av koncentrationen av serumnatrium, polyuri, törst och dehydrering/hypovolemi (ymnig och långvarig vattendrivande verkan).

För patienter med misstänkt tolvaptanöverdos rekommenderas bedömning av vitala tecken, elektrolytkoncentrationer, EKG och vätskestatus. Lämplig ersättning av vatten och/eller elektrolyter måste fortsätta tills aquaresis avtar. Dialys är eventuellt inte effektivt när det gäller att avlägsna tolvaptan på grund av dess höga bindningsaffinitet för humant plasmaprotein (>98 %).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Tolvaptan är en selektiv vasopressin-V2-receptorantagonist som specifikt blockerar bindningen av arginin-vasopressin (AVP) vid V2-receptorn i nefronets distala delar. Tolvaptans affinitet för den humana V2-receptorn är 1,8 gånger den för kroppseget AVP.

Hos friska vuxna framkallade oral administrering av doser på 7,5 till 120 mg tolvaptan en ökning av urinutsöndringshastigheten inom 2 timmar efter dosering. Efter orala engångsdoser på 7,5 till 60 mg visade dygnsurinens volym en dosberoende ökning med dygnsvolymen på mellan 3 och 9 liter. Vid samtliga doser återgick urinutsöndringshastigheterna till baslinjenivåer efter 24 timmar. Efter enkeldoser på 60 mg till 480 mg, utsöndrades ett genomsnitt på ca 7 liter 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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 titreringsschema. Genomsnittlig natriumkoncentration i serum vid inträdet i prövningen var 129 mEq/l (intervall 114 till 136 mEq/l).

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 till <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 placebopatienter uppnått normaliserade natriumkoncentrationer i serum (49 % mot 11 %). Denna effekt fortsatte och dag 30 hade fler tolvaptanpatienter än placebopatienter 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.

I en randomiserad (1:1:1), dubbelblind pilotprövning, som omfattade 30 patienter med hyponatremi sekundärt till SIADH, bedömdes tolvaptans farmakodynamik efter enkeldoser på 3,75 mg; 7,5 mg och 15 mg. Resultaten uppvisade stor spridning med en hög grad av överlappning mellan dosgrupperna. Förändringarna hade ingen signifikant korrelation med exponeringen för tolvaptan. Medelvärdet av de maximala förändringarna av serumnatrium var som högst efter dosering av 15 mg (7,9 mmol/l) medan medianvärdet bland de maximala förändringarna var som högst efter dosering av 7,5 mg (6,0 mmol/l). Individuella värden för den maximala ökningen av serumnatrium hade en negativ korrelation till vätskebalansen, medan den genomsnittliga förändringen av vätskebalansen uppvisade en dosberoende minskning. Den genomsnittliga

förändringen av ackumulerad urinvolymer och av urinutsöndringshastigheter var dubbelt så höga för dosen på 15 mg jämfört med doserna på 7,5 mg och 3,75 mg, vilka uppvisade likvärdig respons.

Hjärtsvikt

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan [Effekten av vasopressinantagonism vid en studie av hjärtviktsutfall 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 resultatmåttet för kardiovaskulär mortalitet eller slutenvård för hjärtsvikt och gav ingen övertygande evidens för kliniskt relevant nytta.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Samsca för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hyponatremi (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

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 av en dos på 60 mg tillsammans med en fettrik måltid ökar de maximala koncentrationerna med faktorn 1,4 utan förändring av AUC och med oförändrad urinproduktion. Efter orala engångsdoser på ≥ 300 mg förefaller maximala koncentrationerna i plasma stagnera, möjligen på grund av mättad absorption.

Distribution

Tolvaptan binds reversibelt (98 %) till plasmaproteiner.

Metabolism

Tolvaptan metaboliseras i stor omfattning av levern. Mindre än 1 % av intakt aktiv substans utsöndras oförändrad i urinen.

In vitro-studier indikerar att tolvaptan eller dess oxo-smörsyrametabolit kan ha potentialen att hämma transportörerna OATP1B1, OAT3, BCRP och OCT1. Administrering av rosuvastatin (OATP1B1-substrat) eller furosemid (OAT3-substrat) till friska försökspersoner med förhöjda plasmakoncentrationer av oxo-smörsyrametabolit (hämmare av OATP1B1 och OAT3) medförde ingen betydande förändring av farmakokinetiken för rosuvastatin eller furosemid. Se avsnitt Interaktioner.

Eliminering

Den terminala elimineringshalveringstiden är ca 8 timmar, och steady state-koncentrationer av tolvaptan erhålls efter den första dosen.

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 7,5 till 60 mg.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Ålder

Clearance av tolvaptan påverkas inte signifikant av ålder.

Nedsatt leverfunktion

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 leverfunktion 3,1 respektive 2,3 gånger högre än hos friska personer.

Nedsatt njurfunktion

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.

Prekliniska uppgifter

Gängse 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 (3,9 gånger exponeringen från 60 mg-dosen till människa på en AUC-basis). Inga teratogena effekter sågs hos kaniner vid 300 mg/kg/dag (upp till 1,9 gånger exponeringen hos människa med dosen 60 mg, 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.

Två fertilitetsstudier på råttor visade effekter på föräldragenerationen (minskad födokonsumtion och kroppsviktsökning, salivation), men tolvaptan påverkade inte reproduktionsprestandan hos hanar och inga effekter sågs på fostren. Hos honor sågs onormala brunstcykler i båda studierna. Nivån utan observerade skadliga effekter (NOAEL) avseende påverkan på reproduktionen hos honor (100 mg/kg/dag) var ca

6,7 gånger exponeringen från dosen 60 mg till människa, baserat på AUC.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Samsca 7,5 mg tabletter

En tablett innehåller 7,5 mg tolvaptan.

Hjälpämne med känd effekt

51 mg laktos (som monohydrat) per tablett

Samsca 15 mg tabletter

En tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

Hjälpämne med känd effekt

35 mg laktos (som monohydrat) per tablett

Samsca 30 mg tabletter

En tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

Hjälpämne med känd effekt

70 mg laktos (som monohydrat) per tablett

Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse, hydroxipropylcellulosa, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, indigokarmin aluminiumlack (E 132)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Tolvaptan

Miljörisk: Användning av tolvaptan har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Tolvaptan är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Tolvaptan har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\begin{aligned} \text{PEC } (\mu\text{g/L}) &= \\ (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) &= \\ 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) &= \\ 14.7 \times 10^{-5} \mu\text{g/L} \end{aligned}$$

Where:

A = 1.07217 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate. This is considered a conservative value.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA, 2016)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA, 2016)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC = 20 $\mu\text{g/L}$

The PNEC has been derived from the lowest NOEC (Pseudokirchneriella subcapitata, 72h, growth rate) together with an assessment factor of 10 based on the availability of a NOEC for algal growth inhibition in combination with chronic toxicity studies for the other trophic levels.

Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201, GLP) (RCC Ltd., 2007a):

EC50 72h (growth rate) = > 920 µg/L

NOEC = 200 µg/L

Crustacean (*Daphnia magna*):

Acute toxicity

No data on acute toxicity.

Chronic toxicity

NOEC 21d (Mortality, reproduction) = > 1000 µg/L (OECD 211, GLP) (RCC Ltd., 2007b)

Fish (*Danio rerio*):

Acute toxicity

No data on acute toxicity.

Chronic toxicity

NOEC 35d (Hatching success, developmental rate, survival, length, wet/dry weight) = > 1000 µg/L (OECD 210, GLP) (RCC Ltd., 2007c)

Other ecotoxicity data:

The inhibitory effect of tolvaptan at a nominal concentration of 1000 mg/L on the respiration rate of aerobic wastewater microorganisms of activated sludge was investigated in a 3-hour

respiration inhibition test according to OECD Test Guideline No. 209 (RCC Ltd., 2007d). Tolvaptan exhibited no inhibitory effect on the respiration rate of activated sludge under the test conditions.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 14.7 \times 10^{-5} / 20 = 7.34 \times 10^{-6}$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase “Use of tolvaptan has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

In a 28d ready biodegradability study in accordance with OECD Test Guideline 301B (GLP) no biodegradation of Tolvaptan was observed (RCC Ltd., 2007e). Tolvaptan had no inhibitory effect on the activity of the sludge microorganisms as indicated by degradation of a co-exposed reference compound. Based on these data tolvaptan is considered not readily biodegradable.

Inherent degradability:

No data on inherent biodegradability.

Simulation studies:

The degradation of ^{14}C -labelled tolvaptan in two aquatic systems (river and pond), incubated under aerobic conditions at 20°C, were investigated according to OECD Test Guideline No. 308 (GLP) (RCC Ltd., 2007f). In both test systems, tolvaptan disappeared rapidly from the water phase, predominantly by distribution to the sediment. At 100 days, radioactivity in the water phase of both systems was roughly 5% of the applied radioactivity, and in the

river and pond sediments 92 and 95%, respectively. Tolvaptan was the major fraction at 100 days, representing 74 and 60%, respectively, of the applied radioactivity in the river and pond system. In addition, one major metabolite “M1” was found at a peak concentration of 16 and 31% of the applied radioactivity in the respective systems. Half-lives for its rate of degradation in the total system were 135 (pond) and 218 (river) days, respectively. Degradation of tolvaptan proceeded primarily via degradation to the major metabolite M1 whilst mineralization played only a minor role under the test conditions. Based on these data tolvaptan is considered potentially persistent.

Abiotic degradation

Hydrolysis: No data on hydrolysis

Photolysis: No data on photolysis.

Justification of chosen degradation phrase:

Tolvaptan did not pass the ready degradation test (OECD 301B, GLP) and was potentially persistent in a simulation study in two aquatic systems (OECD 308, GLP). Data on abiotic degradation is lacking. Based on these data Tolvaptan is considered “potentially persistent”.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

A BCF for Tolvaptan was calculated in Rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*) according to OECD Test Guideline 305 (GLP) using two different doses of radiolabelled Tolvaptan - 1.04 µg/L (low dose) and 10.56 µg/L (high dose), respectively, for 14d and with a 14d depuration period (Harlan Laboratories, 2009).

The result showed that steady-state was reached within 4 days with average whole-fish levels of Tolvaptan of 0.001 and 0.012 µg/g for the low dose and the high dose, respectively, corresponding to steady-state BCFs of 1.1 ± 0.3 and 1.1 ± 0.2 . The concentrations were below the limit of quantification (LOQ) of 5.2 ng/g during the depuration period. Based on these data Tolvaptan is considered not bioaccumulative.

Partitioning coefficient:

The n-octanol/water partition coefficient has been determined using the shake flask method (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, 2007). The partition coefficient was reported to be 9000 equivalent to a log KOW of 3.95. Based on these data Tolvaptan can be considered to have a low potential for bioaccumulation.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Based on the data from the OECD Guideline 305 (GLP) study showing a lack of bioaccumulation, Tolvaptan is considered to have “low potential for bioaccumulation”.

Excretion (metabolism)

In a pharmacokinetic study on healthy men ¹⁴C-tolvaptan was extensively metabolized (RCC Laboratories, 2008). In feces, which represented 59% of the excretion, tolvaptan and identified metabolites accounted for 75% of the radioactivity following 96h, of which tolvaptan accounted for 32% and metabolites for 43%. In urine, which represented 40% of the excretion, tolvaptan represented only 1% of the total recovered radioactivity. In a series of tests it was demonstrated that the metabolites of tolvaptan showed either no activity or weak antagonistic activity for human V2- and V1a-receptors when compared with tolvaptan (RCC

Laboratories, 2008). Furthermore, they did not show any antagonistic activity for human V1b-receptors (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, 1999, 2006). Accordingly, the metabolites is not expected to contribute to the pharmacological effects of the drug in vivo, and are, consequently, not expected to exhibit a higher toxicity to aquatic organisms than the parent compound.

PBT/vPvB assessment

Tolvaptan is considered not to fulfil the criteria for PBT or vPvB.

References

ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0 (February 2016) <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information>-Harlan Laboratories (2009). Study Report C16351 - Bioconcentration of ¹⁴C-Tolvaptan: Flow-through test in the Rainbow trout (*Onchorhynchus mykiss*)

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd (1999). Report No. 012717.

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd (2006). Report No. 018780.

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd (2007). Report No. 07061.

Determination of Partition Coefficient for OPC-41061 (for environmental risk assessment).

RCC Laboratories (2008). Environmental risk assessment for medicinal products for human use - Tolvaptan. Revised expert report.

RCC Ltd. (2007a). Tolvaptan (Synonym: OPC-41061): Toxicity to *Pseudokirchneriella subcapitata* in a 72-hour algal growth inhibition test. RCC Study number A93407.

RCC Ltd. (2007b).Tolvaptan (Synonym: OPC-41061): Effect on survival and reproduction of Daphnia magna in a semi-static test over three weeks. RCC Study number A93418.

RCC Ltd. (2007c). Tolvaptan (Synonym: OPC-41061): Toxic effects to zebra fish (Brachydanio rerio) in an early-life stage toxicity test. RCC study number A93420.

RCC Ltd. (2007d). Tolvaptan (Synonyms: OPC-41061): Toxicity to activated sludge in a respiration inhibition test. RCC study number A93431.

RCC Ltd. (2007e). Tolvaptan (Synonyms: OPC-41061): Ready biodegradability in a CO2 evolution (modified Sturm) test. RCC study number A93385.

RCC Ltd.(2007f). 14C-Tolvaptan: Route and rate of degradation in aerobic aquatic sediment systems. RCC study number A93396.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Samsca 7,5 mg tabletter

5 år

Samsca 15 mg tabletter och Samsca 30 mg tabletter

4 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

Samsca 7,5 mg tabletter

Blå, rektangulära, något konvexa tabletter med måtten 7,7 × 4,35 × 2,5 mm, präglade med "OTSUKA" och "7.5" på ena sidan.

Samsca 15 mg tabletter

Blå, trekantiga, något konvexa tabletter med måtten 6,58 × 6,2 × 2,7 mm, präglade med "OTSUKA" och "15" på ena sidan.

Samsca 30 mg tabletter

Blå, runda, något konvexa tabletter med måtten Ø8 × 3,0 mm, präglade med "OTSUKA" och "30" på ena sidan.

Förpackningsinformation

Tablett 7,5 mg (blå, rektangulär, något konvex med måtten 7,7×4,35×2,5 mm, präglad med "OTSUKA" och "7.5" på ena sidan)
10 tablett(er) blister (fri prissättning), EF

10 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Tablett 15 mg (blå, trekantig, något konvex med måtten 6,58×6,2×2,7 mm, präglad med "OTSUKA" och "15" på ena sidan)
10 x 1 styck blister (fri prissättning), EF

Tablett 30 mg (blå, rund, något konvex med måtten Ø8×3,0 mm, präglad med "OTSUKA" och "30" på ena sidan)
10 x 1 styck blister (fri prissättning), EF

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Tablett 7,5 mg

Tablett 15 mg

Tablett 30 mg