

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Samsca 7,5 mg tablettá  
Samsca 15 mg tablettá  
Samsca 30 mg tablettá

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Samsca 7,5 mg tablettá

7,5 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

51 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz tablettánként.

### Samsca 15 mg tablettá

15 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

35 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz tablettánként.

### Samsca 30 mg tablettá

30 mg tolvaptánt tartalmaz tablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

70 mg laktózt (monohidrát formájában) tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Tablettá

### Samsca 7,5 mg tablettá

Kék színű, négyszög alakú, enyhén konvex, 7,7 × 4,35 × 2,5 mm méretű tablettá, egyik oldalán „OTSUKA” és „7.5” dombornyomással.

### Samsca 15 mg tablettá

Kék színű, háromszög alakú, enyhén konvex, 6,58 × 6,2 × 2,7 mm méretű tablettá, egyik oldalán „OTSUKA” és „15” dombornyomással.

### Samsca 30 mg tablettá

Kék színű, kerek, enyhén konvex, Ø8 × 3,0 mm méretű tablettá, egyik oldalán „OTSUKA” és „30” dombornyomással.

## 4. KILINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Samsca felnőttek számára javallott inadekvát antidiuretikus hormon szekréciós szindróma (SIADH) következtében kialakuló hyponatraemia kezelésére.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A szérum nátriumszint és a folyadékstátusz szoros ellenőrzését igénylő dózisbeállítási időszak miatt (lásd 4.4 pont) a Samsca-val végzett kezelést kórházban kell elkezdni.

## Adagolás

A tolvaptánt napi egyszeri 15 mg-os dózissal kell elkezdni. A dózis a tolerálástól függően legfeljebb napi egyszeri 60 mg-os dózusra emelhető, a kívánt szérumszint eléréséhez.

Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a túlságosan gyors nátriumkorrekció kockázata, például az onkológiai betegségben szenvedők, illetve a nagyon alacsony kiindulási nátriumszintet mutató, diuretikumot szedő vagy nátriumpótlásban részesülő betegek esetében megfontolandó a 7,5 mg-os napi adag (lásd 4.4 pont).

A dózisbeállítás során a betegeknél a szérumszintet és a folyadékstátust ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont). A szérumszint nem megfelelő javulása esetén fontolóra kell venni egyéb kezelési lehetőségeket, akár a tolvaptán helyett, akár annak kiegészítéseként. A tolvaptán alkalmazása más lehetőségekkel együttesen fokozhatja a szérumszint túlzottan gyors korrekciójának kockázatát (lásd 4.4 és 4.5 pont). A megfelelő szérumszint-emelkedést mutató betegeknél az alapbetegséget és a szérumszintet rendszeres időközönként ellenőrizni kell, a tolvaptán-kezelés további szükségességének megítélése céljából. Hyponatraemia esetén a kezelés időtartamát az alapbetegség és annak kezelése határozza meg. A tolvaptán-kezelés várhatóan az alapbetegség megfelelő kezeléséig vagy addig tart, amíg a hyponatraemia már nem jelent klinikai problémát. A Samsca-t nem szabad grépfrútlével bevenni (lásd 4.5 pont).

## Különleges betegpopulációk

### *Vesekárosodás*

A tolvaptán anuriás betegeknél történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A tolvaptánt nem vizsgálták súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeken. Ebben a populációban a biztonságosság és a hatásosság nem igazolt megfelelő mértékben.

A rendelkezésre álló adatok alapján enyhe vagy közepes súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

### *Májkárosodás*

A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén (Child-Pugh C stádium) nem áll rendelkezésre információ. Ilyen betegeknél az adagolást körültekintően kell végezni, és ellenőrizni kell az elektrolit- és folyadékstátust (lásd 4.4 pont). Enyhe vagy közepes súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A és B stádium) nem szükséges a dózis módosítása.

### *Idősek*

Idős betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

### *Gyermekek és serdülők*

A tolvaptán biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. A Samsca gyermekgyógyászati korosztályban nem javasolt.

## Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Lehetőség szerint reggel kell alkalmazni, függetlenül az étkezésektől. A tablettát szétrágás nélkül, egy pohár vízzel kell bevenni.

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, vagy benzazepinnel vagy benzazepinszármazékokkal szembeni túlérzékenység (lásd 4.4 pont)
- Anuria
- Volumen depléción
- Hypovolaemiás hyponatraemia

- Hypernatraemia
- A szomjúság érzékelésére képtelen betegek
- Terhesség (lásd 4.6 pont)
- Szoptatás (lásd 4.6 pont)

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### A szérumszint akut emelésének sürgős szükségessége

A tolvaptánt nem vizsgálták olyan állapotokban, ahol a szérumszintjének akut emelése sürgősen szükséges. Ilyen betegeknél egyéb kezelési módokat kell fontolóra venni.

##### Vízhez való hozzáférés

A tolvaptán vízvesztéssel összefüggő mellékhatásokat okozhat, úgymint szomjúság, szájszárazság és dehydratio (lásd 4.8 pont). Ezért a betegeknél hozzá kell férniük vízhez, és képesnek kell lenniük arra, hogy megfelelő mennyiségű vizet igyanak. Ha folyadék-megszorítás alatt álló betegeket tolvaptánnal kezelnek, különös gondossággal kell eljárni annak biztosítása érdekében, hogy a beteg ne váljon túlzott mértékben dehidrálttá.

##### Dehydratio

A tolvaptánt szedő betegeknél monitorozni kell a volumenstátuszt, mert a tolvaptán-kezelés súlyos dehydratiót okozhat, ami a veseelégtelenség egyik rizikófaktora. Ha nyilvánvalóan dehydratio alakul ki, tegye meg a megfelelő intézkedéseket, így szükség lehet többek között a tolvaptán alkalmazásának abbahagyására vagy az adag csökkentésére és a folyadékbevitel növelésére.

##### Húgyúti obstrukció

Biztosítani kell a vizeletelvezetést. Részleges húgyúti obstrukcióban szenvedő betegeknél, például a prosztata hypertrophyában vagy vizeletürítési rendellenességben szenvedő betegeknél, növekszik az akut retenció kialakulásának kockázata.

##### Folyadék- és elektrolit-egyensúly

A folyadék- és elektrolitstátuszt minden betegnél figyelemmel kell kísérni, különösen a vese- és májkárosodásban szenvedő betegeknél. A tolvaptán alkalmazása a szérumszint túlságosan gyors emelkedését okozhatja ( $\geq 12$  mmol/l 24 óra alatt, kérjük, lásd alább). Ezért a szérumszint ellenőrzését a kezelés megkezdése után legfeljebb 4-6 órával minden betegnél meg kell kezdeni. Az első 1-2 napban és a tolvaptán dózis stabilizálódásáig a szérumszint- és folyadékstátuszt legalább 6 óránként monitorozni kell.

##### A szérumszint túlságosan gyors korrekciója

A nagyon alacsony kiindulási szérumszinttel rendelkező betegeknél nagyobb lehet a szérumszint túlságosan gyors korrekciójának a kockázata.

A hyponatraemia túlságosan gyors korrekciója ( $\geq 12$  mmol/l-es növekedés 24 óra alatt) ozmotikus demyelinisatiót okozhat, amely dysarthriát, mutismust, dysphagiát, letargiát, affektív elváltozásokat, spasticus quadriparesist, görcsrohamokat, kómát vagy halált eredményez. Ezért a kezelés megkezdését követően a betegeknél a szérumszintet és a folyadékstátuszt szorosan ellenőrizni kell (lásd fent).

A hyponatraemia túlságosan gyors korrekciója kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében a szérumszint növekedése nem lehet több mint 10-12 mmol/l 24 óra alatt és 18 mmol/l 48 óra alatt. Ezért a korai kezelési fázisban több óvintézkedési korlátozás van érvényben. Ha a nátrium korrekció az alkalmazás első 6 órájában meghaladja a 6 mmol/l vagy az első 6-12 órában a 8 mmol/l értéket, akkor figyelembe kell venni annak lehetőségét, hogy a szérumszint korrekciója esetlegesen túl gyors. Ezeknél a betegeknél gyakrabban kell monitorozni a szérumszintet.

nátriumszintet, és hypotoniás folyadék alkalmazása javasolt. Amennyiben a szérumban a nátriumszint növekedése 24 órán belül  $\geq 12$  mmol/l vagy 48 órán belül  $\geq 18$  mmol/l, a tolvaptán-kezelést fel kell függeszteni vagy le kell állítani, és hypotoniás folyadékot kell alkalmazni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a demyelinisatiós szindrómák kockázata magasabb, például hypoxia, alkoholizmus vagy malnutrició esetén, a nátriumkorrekciót lassabban kell végezni, mint azoknál, akiknél nem állnak fenn kockázati tényezők. Az ilyen betegek ellátása során nagy körültekintéssel kell eljárni.

Azokat a betegeket, akik a hyponatraemia miatt a Samsca-kezelés megkezdése előtt más terápiában részesültek, vagy olyan gyógyszereket kaptak, amelyek növelik a szérumban a nátriumkoncentrációt (lásd 4.5 pont), fokozott óvatossággal kell kezelni. A potenciális additív hatások miatt ezeknél a betegeknél nagyobb a kockázata annak, hogy a kezelés első 1-2 napján a szérumban a nátriumszint túlságosan gyors korrekciója következik be.

A Samsca egyidejű alkalmazása a hyponatraemia kezelésére alkalmazott olyan más terápiákkal vagy olyan gyógyszerekkel, amelyek növelik a szérumban a nátriumkoncentrációt, a kezelés kezdeti szakaszában vagy a kezelés előtt rendkívül alacsony szérumban a nátriumkoncentrációjú betegek számára nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### Diabetes mellitus

Emelkedett glükóz-koncentrációjú (pl. 300 mg/dl-nél magasabb) diabeteses betegeknél pseudohyponatraemia lehet jelen. Ezt az állapotot a tolvaptánnal végzett kezelés előtt és a kezelés során ki kell zárni. A tolvaptán hyperglycaemiát okozhat (lásd 4.8 pont). Ezért diabetesben szenvedő betegek tolvaptánnal történő kezelésekor körültekintően kell eljárni. Ez különösen érvényes a nem megfelelően beállított II-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetén.

### Idioszinkratikus hepatotoxicitás

Tolvaptán okozta májkárosodást figyeltek meg az eltérő indikációt (autoszomális domináns policisztás vesebetegség [ADPKD]) értékelő klinikai vizsgálatokban, amikor a tolvaptánt hosszabb ideig és az engedélyezett indikációnál nagyobb adagokban alkalmazták (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatal után a tolvaptán ADPKD-s betegeknél történő alkalmazásával összefüggésben májátültetést igénylő akut májelégtelenségről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Ezekben a klinikai vizsgálatokban a szérumban a alanin-aminotranszferáz- (ALT) és a szérumban az összbilirubinszint klinikailag jelentős emelkedését figyelték meg 3, tolvaptánnal kezelt betegnél (az előbbi esetben a növekedés a normálérték felső határának több mint háromszorosa, a második esetben a normálérték felső határának több mint kétszerese volt). Emellett nagyobb gyakorisággal figyelték meg az ALT jelentős emelkedését a tolvaptánnal kezelt betegeknél [4,4 % (42/958)] a placebohoz képest [1,0 % (5/484)]. A szérumban az aszpartát-aminotranszferáz (AST) emelkedését (a normálérték felső határának több mint háromszorosa) figyelték meg a tolvaptánt kapó betegek 3,1 %-ánál (30/958) és a placebo-t kapó betegek 0,8 %-ánál (4/484). A májenzim problémák többségét a kezelés első 18 hónapjában figyelték meg. A megnövekedett értékek fokozatosan normalizálódtak a tolvaptán-kezelés abbahagyása után. Ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a tolvaptán irreverzibilis és potenciálisan halálos májkárosodást okozhat.

A tolvaptán engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatában, az SIADH következtében kialakuló hyponatraemia kezelése során több májfunkciós rendellenességet és emelkedett transzaminázszintet mutató esetet figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Azoknál a tolvaptánt szedő betegeknél, akik májkárosodásra utaló tünetekről (pl. fáradtság, anorexia, a has jobb felső részén jelentkező panaszok, sötét vizelet vagy sárgaság) számolnak be, azonnal májfunkció vizsgálatokat kell végezni. Ha felmerül a májkárosodás gyanúja, akkor a tolvaptán alkalmazását azonnal le kell állítani, meg kell kezdeni a megfelelő kezelést, és ki kell vizsgálni a lehetséges okot. A tolvaptánt csak abban az esetben szabad újra alkalmazni ezeknél a betegeknél, ha a

megfigyelt májkárosodás okáról teljes bizonyossággal megállapítható, hogy nincs összefüggésben a tolvaptán-kezeléssel.

### Anaphylaxia

A forgalomba hozatal után, nagyon ritka esetben anaphylaxiáról (beleértve az anaphylaxiás sokkot és a generalizált bőrkiütést) számoltak be a tolvaptán alkalmazása után. A betegeket körültekintően monitorozni kell a kezelés ideje alatt. A benzazepinnel vagy benzazepinszármazékokkal (pl. benazepril, konivaptán, fenoldopám-mezilát vagy mirtazapin) szemben ismertén túlérzékeny betegeknél fennállhat a tolvaptánnal szembeni túlérzékenységi reakció kockázata (lásd 4.3 pont: Ellenjavallatok).

Ha anaphylaxiás reakció vagy más súlyos allergiás reakció jelentkezik, a tolvaptán alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és el kell kezdeni a megfelelő kezelést. Mivel a túlérzékenység az ellenjavallatok között szerepel (lásd 4.3 pont), a kezelést tilos újratekinteni anaphylaxiás reakciót vagy más súlyos allergiás reakciót követően.

### Laktóz

A Samsca segédanyagként laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók**

### Egyidejű alkalmazás más, a hyponatraemia kezelésére alkalmazott terápiákkal és olyan gyógyszerekkel, amelyek növelik a szérum nátriumkoncentrációt

A Samsca és más, a hyponatraemia kezelésére alkalmazott terápiák, így a hypertoniás nátrium-kloridoldat, szájon át alkalmazott nátrium készítmények és a szérum nátriumkoncentrációt növelő gyógyszerek egyidejű alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre kontrollós klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok. Magas nátriumtartalmú gyógyszerek, így fájdalomcsillapító pezsgőtabletták és bizonyos nátriumtartalmú, dyspepsia-elleni kezelések ugyancsak növelhetik a szérum nátriumkoncentrációt. A Samsca egyidejű alkalmazása más, a hyponatraemia kezelésére alkalmazott terápiákkal és egyéb olyan gyógyszerekkel, amelyek növelik a szérum nátriumkoncentrációt, fokozhatja a szérum nátriumszint túlságosan gyors korrekciójának kockázatát (lásd 4.4 pont), és ezért nem javasolt a kezelés kezdeti szakaszában, vagy a kezelés előtt rendkívül alacsony szérum nátriumkoncentrációjú betegek számára, akiknél a gyors korrekció ozmotikus demyelinizáció kockázatával járhat (lásd 4.4 pont).

### CYP3A4 gátlók

Erős CYP3A4 gátlók alkalmazását követően a tolvaptán plazmakoncentrációjának idő-koncentráció görbe alatti területe (AUC) legfeljebb 5,4-szeresre emelkedett. CYP3A4 gátló gyógyszerek (pl. ketokonazol, makrolid antibiotikumok, diltiazem) és tolvaptán egyidejű alkalmazásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.4 pont). Grépfrútlé és tolvaptán egyidejű alkalmazása a tolvaptán expozíció 1,8-szeres növekedését okozta. A tolvaptánt szedő betegeknek a grépfrútlé fogyasztását kerülniük kell.

### CYP3A4 indukáló szerek

CYP3A4 indukáló szerek alkalmazását követően a tolvaptán plazmakoncentrációja legfeljebb 87 %-kal csökkent (AUC). CYP3A4 indukáló gyógyszerek (pl. rifampicin, barbiturátok) és tolvaptán egyidejű alkalmazásakor körültekintően kell eljárni.

### CYP3A4-szubsztrátok

Egészségesekben a tolvaptán, ami maga is egy CYP3A4-szubsztrát, nem befolyásolta néhány más CYP3A4-szubsztrát (pl. warfarin vagy amiodaron) plazmakoncentrációját. A tolvaptán 1,3-1,5-szeresre emelte a lovastatin plazmaszintjét. Annak ellenére, hogy ez az emelkedés klinikailag nem jelentős, azt jelzi, hogy a tolvaptán potenciálisan képes emelni a CYP3A4-szubsztrát expozíciót.

### Diuretikumok

Bár a tolvaptán és a kacsdiuretikumok vagy a tiazid diuretikumok egyidejű alkalmazása úgy tűnik, nem okoz szinergista vagy additív hatást, mindegyik gyógyszercsoport esetében fennáll a súlyos dehydratio lehetősége, ami a veseelégtelenség egyik rizikófaktora. Ha nyilvánvalóan dehydratio vagy veseelégtelenség alakul ki, tegye meg a megfelelő intézkedéseket, így szükség lehet többek között a tolvaptán és/vagy a diuretikumok alkalmazásának abbahagyására vagy az adag csökkentésére, a folyadékbevitel növelésére, a veseelégtelenség vagy dehydratio egyéb lehetséges okainak kivizsgálására és kezelésére.

### Digoxin

A 60 mg-os tolvaptán dózis több napig történő napi egyszeri alkalmazásakor emelkedett a digoxin dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentrációja (az észlelt legmagasabb plazmakoncentráció [ $C_{max}$ ] 1,3-szeres emelkedése és a plazmakoncentráció-idő függvény görbe alatti területének [ $AUC_T$ ] 1,2-szeres emelkedése). Ezért ha digoxint szedő betegeket tolvaptánnal kezelnek, értékelni kell a túlzott digoxin hatást.

### Egyidejű alkalmazás vazopresszin analógokkal

Renális vízhajtó hatása mellett a tolvaptán képes gátolni a véralvadási faktorok (pl. von Willebrand faktor) endothelsejtekből történő felszabadulásában résztvevő vaszkuláris V2 vazopresszin receptorokat. Ezért a vazopresszin analógok, így a dezmpresszin hatása csökkenhet azoknál a betegeknél, akik a vérzés megelőzésére vagy csillapítására ilyen analógokat alkalmaznak a tolvaptánnal egyidejűleg.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

A tolvaptán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott számban vagy egyáltalán nem áll rendelkezésre adat. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Samsca terhesség ideje alatt történő alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a tolvaptán-kezelés alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a tolvaptán kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

Az állatkísérletek farmakodinámiás és toxikológiai adatai alapján a tolvaptán kiválasztódik az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A Samsca a szoptatás alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

### Termékenység

Állatkísérletek során igazolták, hogy a készítmény hatással van a termékenységre (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális kockázat nem ismert.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Samsca nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindazonáltal, vezetéskor vagy gépek kezelésekor számítani kell arra, hogy esetenként szédülés, gyengeség vagy ájulás léphet fel.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A tolvaptán mellékhatás profilja (SIADH kezelésében) 3294 tolvaptánnal kezelt beteg klinikai vizsgálati adatbázisán alapul, és megfelel a hatóanyag farmakológiájának. A farmakodinamikailag várható, és leggyakrabban jelentett mellékhatások a szomjúság, a szájszárazság és a pollakisuria, ezek a betegek sorrendben megközelítőleg 18 %, 9 % és 6 %-ánál fordulnak elő.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisága (a klinikai vizsgálatok alapján) a nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) kategóriák szerint van csoportosítva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A forgalomba hozatal utáni alkalmazás során jelentett mellékhatások spontán beszámolókon alapulnak, ezért a gyakoriságuk nem állapítható meg. Emiatt ezeknek a mellékhatásoknak a gyakoriságát a „nem ismert” kategóriába sorolták.

Szervrendszer osztály	Gyakoriság			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek				anaphylaxiás sokk, generalizált bőrkiütés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		polydipsia, dehydratio, hyperkalaemia, hyperglykaemia, hypoglykaemia <sup>1</sup> , hypernatraemia <sup>1</sup> , hyperuricaemia <sup>1</sup> , csökkent étvágy		
Idegrendszeri betegségek és tünetek		syncope <sup>1</sup> , fejfájás <sup>1</sup> , szédülés <sup>1</sup>	dysgeusia	
Érbetegségek és tünetek		orthostaticus hypotensio		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger	székrekedés, hasmenés <sup>1</sup> , szájszárazság		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		ecchymosis, pruritus	exanthema pruritica <sup>1</sup>	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		pollakisuria, polyuria	vesekárosodás	



Szervrendszer osztály	Gyakoriság			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	szomjúság	asthenia, pyrexia, rossz közérzet <sup>1</sup>		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				májbetegség <sup>2</sup> , akut májelégtelenség <sup>3</sup>
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		vér jelenléte a vizeletben <sup>1</sup> , emelkedett alanin-aminotranszferáz (lásd 4.4 pont) <sup>1</sup> , emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (lásd 4.4 pont) <sup>1</sup> , emelkedett kreatinin vérszint	emelkedett bilirubin (lásd 4.4 pont) <sup>1</sup>	emelkedett transzaminázok <sup>2</sup>
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások	a hyponatraemia gyors, olykor neurológiai tünetekhez vezető korrekciója			

<sup>1</sup> más indikációra végzett klinikai kísérletben észlelt

<sup>2</sup> a SIADH következtében kialakuló hyponatraemia engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatából

<sup>3</sup> a tolvaptán forgalomba hozatal utáni, ADPKD-s betegeknél történő alkalmazása során figyelték meg. Májátültetést kellett végezni.

#### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Hyponatraemia gyors korrekciója*

A SIADH következtében kialakuló hyponatraemia kezelésében a tolvaptán engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatában, amelybe nagy arányban voltak be daganatos betegeket (különösen kissejtes tüdőrákos eseteket) az alacsony kiindulási szérumszintet mutató, valamint egyidejűleg diuretikumot és/vagy nátrium-kloridoldatot is alkalmazó betegeknél a hyponatraemia gyors korrekciójának előfordulását gyakoribbnak találták, mint a klinikai vizsgálatokban.

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Egészséges önkénteseken végzett klinikai vizsgálatok során az 5 napon keresztül alkalmazott legfeljebb 480 mg-os napi egyszeri dózisokat és a legfeljebb 300 mg-os napi többszöri dózisokat jól tolerálták. Tolvaptán intoxikációhoz nincs speciális antidotum. Az akut túlادagolás okozta panaszok és tünetek várhatóan a szélsőséges farmakológiai hatások: a szérumszint koncentrációjának növekedése, polyuria, szomjúság és dehydratio/hypovolaemia (bőséges és hosszan tartó aquaresis).

Ha a betegnél tolvaptán-túlادagolás gyanúja áll fenn, ajánlott az élettani paramétereknek, az elektrolitok koncentrációinak, az EKG-nak és a folyadékstátuszának az ellenőrzése. Az aquaresis

megszűnéséig gondoskodni kell a megfelelő víz- és/vagy elektrolitpótlásról. A tolvaptán eltávolítására nem feltétlenül hatásos a dialíziskezelés, mert a tolvaptán erősen kötődik a humán plazmafehérjékhez (> 98 %).

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diuretikumok, vazopresszin antagonisták, ATC kód: C03XA01

#### Hatásmechanizmus

A tolvaptán szelektív vazopresszin V2-receptor antagonistája, amely specifikusan gátolja az arginin-vazopresszin (AVP) kötődését a nefronok disztális szakaszán lévő V2-receptorokhoz. A tolvaptán a természetes AVP-nél 1,8-szer nagyobb affinitással köt a humán V2-receptorhoz.

Egészséges felnőtténél a 7,5-120 mg-os tolvaptán dózisok szájon át történő alkalmazása az alkalmazást követő 2 órán belül a vizelet-kiválasztás sebességének emelkedését okozta. A 7,5-60 mg-os egyszeri dózisok szájon át történő alkalmazását követően 24 órával átlagosan mintegy napi 3-9 liter vizelet választódott ki. Az összes dózis esetében 24 óra után a vizelet-kiválasztás sebessége visszatért a kiindulási értékre. A 60-480 mg-os egyszeri dózisok szájon át történő alkalmazása esetén a 0. órától a 12. óráig a dózistól függetlenül átlagosan mintegy 7 liter vizelet választódott ki. Mivel a tolvaptán hatásos koncentrációja hosszabb ideig áll fenn, jelentősen magasabb tolvaptán dózisok hosszabb ideig tartó választ eredményeznek anélkül, hogy befolyásolnák a kiválasztás mértékét.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Hyponatraemia*

Két pivotális, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat során összesen 424, különböző alapbetegségek által okozott (szívelégtelenség, májcirrózis, SIADH vagy más betegség), normovolaemiás vagy hypervolaemiás hyponatraemiában (szérum nátriumszint < 135 mEq/l) szenvedő beteget kezeltek 30 napig tolvaptánnal (n = 216) vagy placebóval (n = 208) 15 mg/napos kezdő dózisban. A dózist a válasz függvényében egy 3 napos dózisbeállítási séma alkalmazásával 30 és 60 mg/napra emelheték. Az átlagos szérum nátriumszint a vizsgálat megkezdésekor 129 mEq/l volt (szélsőértékek: 114-136 mEq/l).

Ezen vizsgálatok elsődleges végpontja a szérum nátriumszint változásának átlagos napi görbe alatti területe (AUC) volt a vizsgálat megkezdésétől a 4. napig, és a vizsgálat megkezdésétől a 30. napig. A tolvaptán mindkét vizsgálat mindkét időszakában hatásosabb volt, mint a placebo (p < 0,0001). A hatás minden beteg esetén mind a súlyos (szérum nátriumszint: < 130 mEq/l), mind az enyhe (szérum nátriumszint: 130 - < 135 mEq/l) alcsoportban és minden aetiológiájú betegség alcsoportban (azaz szívelégtelenség, cirrózis, SIADH/egyéb betegség) jelentkezett. A kezelés felfüggesztését követő 7. napra a nátriumértékek a placebóval kezelt betegek nátriumszintjére csökkentek.

A két vizsgálat összevont analízise kimutatta, hogy 3 napos kezelést követően a tolvaptánnal kezelt betegek közül ötször több betegnél következett be a szérum nátrium koncentrációjának normalizálódása, mint a placebóval kezelt betegeknél (49 % vs. 11 %). Ez a hatás a 30. napra is fennmaradt, amikor a tolvaptánnal kezelt betegek közül még mindig több betegnél volt normális a nátriumkoncentráció, mint a placebóval kezelt betegeknél (60 % vs. 27 %). Ez a terápiás válasz a betegeknél az alapbetegségtől függetlenül jelentkezett. Az SF-12 egészségi állapotfelmérő kérdőívvel mért, az egészségi állapot mentális pontszámainak önértékeléses eredményei statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulást mutattak tolvaptán-kezelés esetén a placebohoz képest.

A tolvaptán hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatait legfeljebb 106 hétig vizsgálták a pivotális hyponatraemia vizsgálatok egyikét korábban teljesített (bármely kiváltó betegségben szenvedő) betegeken végzett klinikai vizsgálatban. A nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban

összesen 111 betegnél kezdték meg a tolvaptán-kezelést, függetlenül a betegek korábbi randomizációjától. A szérumszint javulását már az alkalmazást követő első napon megfigyelték, és ez a 106. hétig végzett kezelés alatti értékelések során is fennmaradt. A kezelés leállításakor a szérumszint a standard ellátás részeként alkalmazott kezelés visszaállítása ellenére megközelítőleg a kiindulási értékre csökkent.

Randomizált (1:1:1) kettős vak pilot vizsgálatban, amelybe 30, SIADH következtében kialakult hyponatraemiás beteget vontak be a tolvaptán farmakodinamikáját egyetlen 3,75, 7,5 és 15 mg-os dózis után értékelték. Az eredmény rendkívül változó lett, nagy átfedésekkel az egyes dóziscsoportok között. A változások és a tolvaptán-expozíció között nem volt szignifikáns összefüggés. Az átlagos maximális szérumszint-növekedés a 15 mg-os dózis után volt a legmagasabb (7,9 mmol/l), de a medián maximális változás a 7,5 mg dózis után volt a legmagasabb (6,0 mmol/l). Az egyedi maximális szérumszint-növekedés negatív összefüggést mutatott a folyadékkegyensúllyal. A folyadékkegyensúly átlagos változása dózisfüggő csökkenést mutatott. A kumulatív vizeletvolumen és vizeletkiválasztás kiindulási helyéhez viszonyított változása 2-szeres volt a 15 mg-os dózishoz viszonyítva, amelyek hasonló válaszokat váltottak ki.

### *Szívelégtelenség*

Az EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan - A tolvaptánnal végzett vazopresszin antagonizmus hatásosságának vizsgálata a szívelégtelenség kimenetelére*) vizsgálat egy olyan, hosszú távú kimenetelt értékelő, kettős-vak, kontrollos vizsgálat volt, amelyet súlyosbodó szívelégtelenség, valamint volumen túlterhelés tünete miatt kórházi ápolásra szorult betegeken végeztek. A hosszú távú kimenetelt értékelő vizsgálat során összesen 2072 beteg 30 mg tolvaptánt, 2061 beteg pedig placebót kapott a standard kezelés mellett. A vizsgálat elsődleges célkitűzése a tolvaptán + standard kezelés és a placebo + standard kezelés hatásának a bármely okból bekövetkező halálozásig eltelt időre, valamint a kardiovaszkuláris mortalitásra vagy a szívelégtelenség miatti kórházi ápolás első alkalommal történő bekövetkezéséig eltelt időre gyakorolt hatásainak összehasonlítása volt. A tolvaptán-kezelésnek nem volt statisztikailag szignifikáns kedvező vagy kedvezőtlen hatása az általános túlélésre, vagy a kardiovaszkuláris mortalitás és szívelégtelenség miatti kórházi ápolás kombinált végpontjára és nem szolgáltatott meggyőző bizonyítékot klinikailag jelentős előnyre.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Samsca vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a dilúciós hyponatraemia indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a tolvaptán gyorsan felszívódik, a plazma csúcskoncentráció az alkalmazás után mintegy 2 órával áll be. A tolvaptán abszolút biohasznosulása megközelítőleg 56 %-os. 60 mg-os adag magas zsírtartalmú étellel való együttes beadása a csúcskoncentrációt 1,4-szeresre növeli, miközben az AUC és a vizeletürítés mennyisége nem változik. A  $\geq 300$  mg szájon át alkalmazott egyszeri dózisokat követően a plazma csúcskoncentráció tetőzik, amit lehetséges, hogy a felszívódás telítődése okoz.

### Eloszlás

A tolvaptán reverzibilisen kötődik a plazmafehérjékhez (98 %).

### Biotranszformáció

A tolvaptán a májban jelentős mértékben metabolizálódik. A vizeletben az intakt hatóanyag kevesebb mint 1 %-a választódik ki változatlanul.

## Elimináció

A terminális eliminációs felezési idő körülbelül 8 óra, és a tolvaptán dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentrációját az első adag után éri el.

Radioaktívan jelzett tolvaptánnal végzett kísérletek kimutatták, hogy a radioaktivitás 40 %-a a vizeletben, 59 %-a a székletben volt kimutatható, ahol a radioaktivitás 32 %-áért a módosítatlan tolvaptán volt felelős. A tolvaptán csak kis mértékben van jelen a plazmában (3 %).

## Linearitás

A tolvaptán 7,5-60 mg közötti dózisokban lineáris farmakokinetikával rendelkezik.

## Farmakokinetika speciális betegcsoportoknál

### *Életkor*

A tolvaptán kiválasztását az életkor nem befolyásolja jelentősen.

### *Májkárosodás*

Az enyhe vagy közepes súlyos mértékben csökkent májfunkciónak (Child-Pugh A és B stádium) a tolvaptán farmakokinetikájára gyakorolt hatását 87, különböző eredetű májbetegségben szenvedő betegen vizsgálták. Az 5 mg-tól 60 mg-ig terjedő dózisoknál nem tapasztaltak klinikailag jelentős mértékű változást a kiválasztásban. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegek esetén nagyon korlátozott információ áll rendelkezésre.

Egy májödémás betegek körében elvégzett populációs farmakokinetikai vizsgálatban a tolvaptán AUC értéke súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél 3,1-szer, enyhe vagy közepes súlyos (Child-Pugh A és B stádium) májkárosodás esetén pedig 2,3-szer magasabb volt, mint az egészséges alanyoknál.

### *Vesekárosodás*

Szívelégtelenségben szenvedő betegeken végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok során az enyhén (kreatinin-clearance értéke [ $C_{cr}$ ] 50-80 ml/min) vagy közepesen ( $C_{cr}$  20-50 ml/min) beszűkült vesefunkciójú betegeknél mért tolvaptán-koncentráció nem különbözött szignifikáns mértékben a normális vesefunkciójú ( $C_{cr}$  80-150 ml/min) betegeknél mért tolvaptán-koncentrációtól. A < 10 ml/min kreatinin clearance-szel rendelkező betegeken a tolvaptán hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták, ezért ezek nem ismertek.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási vagy karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

1000 mg/ttkg/nap dózissal kezelt nyulaknál (az embernél alkalmazott 60 mg-os dózissal kialakuló expozíció 3,9-szerese, az AUC alapján számítva) teratogenitást figyeltek meg. 300 mg/ttkg/nap dózissal kezelt nyulaknál (az embernél alkalmazott 60 mg-os dózissal kialakuló expozíció 1,9-szerese, az AUC alapján számítva) nem figyeltek meg teratogén hatást.

Egy patkányokon végzett peri- és posztnatalis vizsgálat során az 1000 mg/ttkg/napos nagy dózisban készletetett csontosodást és az utódok testsúlyának csökkenését figyelték meg.

Két, patkányokon elvégzett fertilitási vizsgálat szülőgenerációra kifejtett hatásokat mutatott ki (csökkent táplálékfelvételt és testtömeg-gyapadást, nyáladzást), a tolvaptán azonban nem befolyásolta a hímek szaporodási teljesítményét, és a magzatokra sem volt hatással. Nőstényeknél kóros ösztrozusciklusokat észleltek mindkét vizsgálatban.

A nőstényeknél a szaporodásra kifejtett NOAEL-szint (megfigyelhető nemkívánatos hatást nem okozó szint) 100 mg/ttkg/nap volt, ami az embernél alkalmazott 60 mg-os dózissal kialakuló expozíció körülbelül 6,7-szerese, az AUC alapján számítva.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Kukoricakeményítő  
Hidroxi-propil-cellulóz  
Laktóz-monohidrát  
Magnézium-sztearát  
Mikrokristályos cellulóz  
Indigókarmin alumínium hordozón (E 132)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Samsca 7,5 mg tableta  
5 év

Samsca 15 mg tableta és Samsca 30 mg tableta  
4 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Samsca 7,5 mg tableta  
10 tableta PP/Al buborékcsomagolásokban  
30 tableta PP/Al buborékcsomagolásokban  
10 × 1 tableta PVC/Al adagonként perforált buborékfóliában  
30 × 1 tableta PVC/Al adagonként perforált buborékfóliában

Samsca 15 mg tableta és Samsca 30 mg tableta  
10 × 1 tableta PVC/Al adagonként perforált buborékfóliában  
30 × 1 tableta PVC/Al adagonként perforált buborékfóliában

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### Samsca 7,5 mg tableta

EU/1/09/539/005 (10 tableta)

EU/1/09/539/006 (30 tableta)

EU/1/09/539/007 (10 × 1 tableta)

EU/1/09/539/008 (30 × 1 tableta)

### Samsca 15 mg tableta

EU/1/09/539/001 (10 × 1 tableta)

EU/1/09/539/002 (30 × 1 tableta)

### Samsca 30 mg tableta

EU/1/09/539/003 (10 × 1 tableta)

EU/1/09/539/004 (30 × 1 tableta)

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. augusztus 3.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. június 19.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60  
Írország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Samsca 7,5 mg tableta  
tolvaptán

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg tolvaptán tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
Lásd a mellékelt tájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

10 tableta  
30 tableta  
10 × 1 tableta  
30 × 1 tableta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/09/539/005 (10 tableta)  
EU/1/09/539/006 (30 tableta)  
EU/1/09/539/007 (10 × 1 tableta)  
EU/1/09/539/008 (30 × 1 tableta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Samsca 7,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS ÉS ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Samsca 7,5 mg tableta  
tolvaptán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Otsuka

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Samsca 15 mg tableta  
tolvaptán

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg tolvaptán tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
Lásd a mellékelt tájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

10 × 1 tableta  
30 × 1 tableta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/09/539/001 (10 × 1 tabletta)  
EU/1/09/539/002 (30 × 1 tabletta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Samsca 15 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Samsca 15 mg tableta  
tolvaptán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Otsuka

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Samsca 30 mg tableta  
tolvaptán

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

30 mg tolvaptán tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.  
Lásd a mellékelt tájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Tabletta

10 × 1 tableta  
30 × 1 tableta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Oralis alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/09/539/003 (10 × 1 tabletta)  
EU/1/09/539/004 (30 × 1 tabletta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Samsca 30 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKFÓLIA**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Samsca 30 mg tableta  
tolvaptán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Otsuka

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Samsca 7,5 mg tabletta**

**Samsca 15 mg tabletta**

**Samsca 30 mg tabletta**

tolvaptán

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Samsca és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Samsca szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Samsca-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Samsca-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Samsca és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Samsca, melynek hatóanyaga a tolvaptán, a vazopresszin antagonistáknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A vazopresszin hormon, amely a vizelettermelés csökkentésével segít meggátolni a szervezet vízvesztését. Az „antagonista” azt jelenti, hogy meggátolja a vazopresszint abban, hogy kifejtse a víz visszatartására gyakorolt hatását. Ez a testben lévő víz mennyiségének csökkenéséhez vezet azáltal, hogy fokozódik a vizelettermelés, és ennek eredményeként növekszik a nátrium koncentrációja (emelkedik a szintje) a vérben.

A Samsca-t a szérum alacsony nátriumszintjének kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. Önnek azért írták fel ezt a gyógyszert, mert a vérben lecsökkent a nátriumszint az „elégtelen antidiuretikus hormon elválasztás szindróma (SIADH) nevű betegség miatt, amelyben a vese túlságosan sok vizet tart vissza. Ez a betegség a vazopresszin nevű hormon elégtelen termelődésével jár, ami a vér nátriumszintjének túlságosan alacsony értékre történő csökkenését okozza (hiponatrémia). Ez koncentrációs nehézségeket és a memóriaproblémákat okozhat, vagy az egyensúly megtartásának nehézségéhez vezethet.

#### **2. Tudnivalók a Samsca szedése előtt**

##### **Ne szedje a Samsca-t**

- ha allergiás a tolvaptánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, vagy ha allergiás a benzazepinre vagy benzazepinszármazékokra (pl. benazepril, konivaptán, fenoldopám-mezilát vagy mirtazapin),
- ha veséi nem működnek (nincs vizelettermelés),
- ha olyan betegségben szenved, amely megnöveli a vérben lévő só mennyiségét („hipernatrémia”),
- ha olyan betegségben szenved, amely nagyon alacsony vértérfogattal jár,

- ha nem érez szomjúságot,
- ha terhes,
- ha szoptat.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Samsca szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha nem képes elegendő mennyiségű vizet inni, vagy folyadékbevitel-megszorítás alatt áll,
- ha vizeletürítési nehézségei vannak, vagy prosztata megnagyobbodása van,
- ha Ön májbetegségben szenved,
- ha korábban allergiás reakciót tapasztalt a benzazepin, a tolvaptán vagy egyéb benzazepinszármazékok (pl. benazepril, konivaptán, fenoldopám-mezilát vagy mirtazapin), vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt összetevői bármelyike miatt,
- ha az autoszomális domináns policisztás vesebetegség (ADPKD) nevű vesebetegségben szenved,
- ha Ön cukorbetegségben szenved.

### Elegendő mennyiségű víz ivása

Mivel a Samsca fokozza a vizelettermelést, vízvesztést okoz. Ez a vízvesztés mellékhatásokat, például szájszárazságot, szomjúságot vagy akár súlyosabb mellékhatásokat, például veseproblémákat okozhat (lásd 4. pont). Ezért fontos, hogy Ön hozzáférjen a vízhez, és képes legyen megfelelő mennyiséget inni, ha szomjas.

### **Gyermekek és serdülők**

A Samsca gyermekeknél és serdülőkorúaknál (18 év alatt) nem alkalmazható.

### **Egyéb gyógyszerek és a Samsca**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak a vény nélkül kapható készítmények is.

A következő gyógyszerek fokozhatják ennek a gyógyszernek a hatását:

- ketokonazol (gombás fertőzések elleni szer),
- makrolid antibiotikumok,
- diltiazem (magas vérnyomás és a mellkasi fájdalom kezelésére),
- más olyan gyógyszerek, amelyek növelik a só mennyiségét a vérben, illetve amelyek nagy mennyiségű sót tartalmaznak.

A következő gyógyszerek csökkenthetik ennek a gyógyszernek a hatását:

- barbiturátok (epilepszia/görcsrohamok és bizonyos alvászavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- rifampicin (tuberkulózis elleni gyógyszer).

Ez a gyógyszer fokozhatja a következő gyógyszerek hatását:

- digoxin (a szabálytalan szívverés és szívelégtelenség kezelésére alkalmazott gyógyszer).

Ez a gyógyszer csökkentheti a következő gyógyszerek hatását:

- dezmpresszin (vérárvadást befolyásoló faktorok szintjének növelésére alkalmazott gyógyszer).

Mindezek ellenére lehetséges, hogy Ön ezeket a gyógyszereket szedheti egyidejűleg a Samsca-val. Orvosa fogja eldönteni, hogy mi a megfelelő az Ön számára.

### **A Samsca egyidejű bevétele étellel és itallal**

A Samsca szedése alatt kerülje a grépfrütlé fogyasztását.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

**Ne szedje** ezt a gyógyszert, ha Ön terhes vagy szoptat.

A gyógyszer szedésének ideje alatt megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy a Samsca kedvezőtlen hatással lenne az Ön vezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeire. Mindazonáltal, alkalmanként szédülést, gyengeséget érezhet, vagy rövid időre elájulhat.

**A Samsca laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **3. Hogyan kell szedni a Samsca-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A Samsca-val végzett kezelést a kórházban kezdik el.
- Az alacsony nátriumszint (hiponatrémia) kezelésére orvosa 15 mg-os adaggal kezdi a kezelést, és később a kívánt szérum nátriumszint elérése érdekében legfeljebb 60 mg-ra emelheti az adagot. A Samsca hatásának ellenőrzése érdekében orvosa rendszeresen vérvizsgálatokat végez. A kívánt szérum nátriumszint elérése érdekében kezelőorvosa esetenként alacsonyabb, 7,5 mg-os adagot is rendelhet.
- A tablettát szétrágás nélkül, egy pohár vízzel kell bevenni.
- A tablettát naponta egyszer, lehetőség szerint reggel kell bevenni étkezés közben vagy attól függetlenül.

**Ha az előírtnál több Samsca-t vett be**

Ha az előírt adagnál több tablettát vett be, **igyon sok vizet és azonnal lépjen kapcsolatba orvosával vagy a helyi kórházzal.** Ne feledje magával vinni a gyógyszer csomagolását, így egyértelmű lesz, hogy mit vett be.

**Ha elfelejtette bevenni a Samsca-t**

Ha elfelejtette bevenni a gyógyszert, amint aznap eszébe jut, vegye be az előírt adagot. Ha egy nap nem veszi be a tablettát, a következő napon vegye be a szokásos adagot. **NE** vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

**Ha idő előtt abbahagyja a Samsca szedését**

Ha abbahagyja a Samsca szedését, az az alacsony nátriumszint újbóli kialakulásához vezethet. Ezért a Samsca szedését kizárólag akkor hagyja abba, ha sürgős orvosi ellátást igénylő mellékhatást tapasztal (lásd 4. pont), vagy ha orvosa utasítja arra.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Ha a következő mellékhatások közül bármelyik fellép Önnél, sürgős orvosi ellátásra van szüksége. Hagyja abba a Samsca szedését, és azonnal lépjen kapcsolatba orvosával, vagy menjen be a legközelebbi kórházba, ha:**

- vizeletürítési nehézséget tapasztal

- arca, ajka vagy nyelve feldagadását, viszketést, testszerte jelentkező kiütéseket, vagy súlyos sípólást vagy légszomjat (allergiás reakció tünetei) tapasztal.

Beszéljen kezelőorvosával, ha fáradtság, étvágytalanság, a has jobb felső részén jelentkező kellemetlen érzés, sötét vizelet vagy sárgaság (a bőr vagy a szem besárgulása) jelentkezik.

### **Egyéb mellékhatások**

#### **Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egynél jelentkezhet)**

- szomjúság
- hányinger
- a nátriumszint gyors emelkedése.

#### **Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egynél jelentkezhet)**

- túlzott mennyiségű víz fogyasztása
- vízvesztés
- magas nátrium-, kálium-, kreatinin-, húgysav- és vércukorszint
- a vércukorszint csökkenése
- csökkent étvágy
- ájulás
- fejfájás
- szédülés
- felálláskor jelentkező alacsony vérnyomás
- székrekedés
- hasmenés
- szájszárazság
- foltszerű bevérzések a bőrön
- viszketés
- fokozott vizeletürítési inger vagy gyakori vizeletürítés
- fáradtság, általános gyengeség
- láz
- általános rossz közérzet
- véres vizelet
- emelkedett májenzimszintek a vérben
- emelkedett kreatininszint a vérben.

#### **Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egynél jelentkezhet)**

- megváltozott ízézés
- veseproblémák.

#### **Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg)**

- allergiás reakciók (lásd fent)
- májbetegségek
- emelkedett májenzimszintek
- akut májelégtelenség.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Samsca-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!



A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Samsca?**

- A készítmény hatóanyaga a tolvaptán.  
Egy Samsca tabletta 7,5 mg tolvaptánt tartalmaz.  
Egy Samsca tabletta 15 mg tolvaptánt tartalmaz.  
Egy Samsca tabletta 30 mg tolvaptánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, magnézium-sztearát, indigókarmin alumínium hordozón (E 132).

### **Milyen a Samsca külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Samsca 7,5 mg: kék színű, négyszög alakú, enyhén konvex,  $7,7 \times 4,35 \times 2,5$  mm méretű tabletta, egyik oldalán „OTSUKA” és „7.5” dombornyomással.

Samsca 15 mg: kék színű, háromszög alakú, enyhén konvex,  $6,58 \times 6,2 \times 2,7$  mm méretű tabletta, egyik oldalán „OTSUKA” és „15” dombornyomással.

Samsca 30 mg: kék színű, kerek, enyhén konvex,  $\varnothing 8 \times 3,0$  mm méretű tabletta, egyik oldalán „OTSUKA” és „30” dombornyomással.

### A Samsca 7,5 mg tabletta a következő kiserelésben kapható

10 tabletta PP/Al buborékcsomagolásokban

30 tabletta PP/Al buborékcsomagolásokban

10 × 1 tabletta PVC/Al adagonként perforált buborékfóliákban

30 × 1 tabletta PVC/Al adagonként perforált buborékfóliákban

### A Samsca 15 mg tabletta és Samsca 30 mg tabletta a következő kiserelésben kapható

10 × 1 tabletta PVC/Al adagonként perforált buborékfóliákban

30 × 1 tabletta PVC/Al adagonként perforált buborékfóliákban

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Hollandia

### **Gyártó**

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Тел: +31 (0) 20 85 46 555

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49691 700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical S.A  
Tel: +3493 2081 020

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33147 080 000

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Sími: +46854 528 660

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 02 00 63 27 10

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

**Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel/ Tél: +31 (0) 20 85 46 555

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel/ Puh: +46854 528 660

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46854 528 660

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.