

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Samsca 7,5 mg tablete  
Samsca 15 mg tablete  
Samsca 30 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Samsca 7,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 7,5 mg tolvaptana.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

51 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

### Samsca 15 mg tablete

Ena tableta vsebuje 15 mg tolvaptana.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

35 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

### Samsca 30 mg tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

70 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

### Samsca 7,5 mg tablete

Modre, pravokotne, plitko konveksne tablete z dimenzijami  $7,7 \times 4,35 \times 2,5$  mm z vtisnjenim napisom „OTSUKA“ in „7.5“ na eni strani.

### Samsca 15 mg tablete

Modre, trikotne, plitko konveksne tablete z dimenzijami  $6,58 \times 6,2 \times 2,7$  mm z vtisnjenim napisom „OTSUKA“ in „15“ na eni strani.

### Samsca 30 mg tablete

Modre, okrogle, plitko konveksne tablete z dimenzijami  $\text{Ø}8 \times 3,0$  mm z vtisnjenim napisom „OTSUKA“ in „30“ na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Samsca je indicirano pri odraslih za zdravljenje hiponatriemije, sekundarne k sindromu neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion - SIADH).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zaradi potrebe po fazi titriranja odmerka, v kateri je treba ravni natrija v serumu in stanje volumna (glejte poglavje 4.4) skrbno nadzirati, je treba zdravljenje z zdravilom Samsca začeti v bolnišnici.

## Odmerjanje

Uporabo tolvaptana je treba začeti pri odmerku 15 mg enkrat dnevno. Odmerek se lahko zviša do največ 60 mg enkrat dnevno, odvisno od prenašanja bolnika, da se doseže zaželena raven natrija v serumu.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje prehitrega popravka natrija, npr. pri bolnikih z onkološkimi obolenji, zelo nizkim izhodiščnim natrijem, tistih, ki jemljejo diuretike, ali tistih, ki jemljejo dodatek natrija, je treba razmisliti o odmerku 7,5 mg (glejte poglavje 4.4).

Med titriranjem je treba pri bolnikih nadzirati natrij v serumu in stanje volumna (glejte poglavje 4.4). V primeru, da se ravni natrija v serumu ne popravijo ustrezno, je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja, bodisi namesto tolvaptana ali poleg njega. Uporaba tolvaptana v kombinaciji z drugimi možnostmi lahko poveča tveganje prehitrega popravka natrija v serumu (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Pri bolnikih z ustreznim zvišanjem ravni natrija v serumu je treba v rednih intervalih nadzirati osnovno bolezen in ravni natrija v serumu, da se oceni dodatna potreba po zdravljenju s tolvaptanom. Pri hiponatriemiji se trajanje zdravljenja ugotavlja glede na osnovno bolezen in njeno zdravljenje. Pričakovati je, da traja zdravljenje s tolvaptanom, dokler osnovna bolezen ni ustrezno zdravljena ali dokler hiponatriemija ni več klinični problem. Zdravila Samsca se ne sme jemati s sokom grenivke (glejte poglavje 4.5).

## Posebne skupine bolnikov

### *Ledvična okvara*

Tolvaptan je kontraindiciran pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3).

Tolvaptana niso preučevali pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo. Učinkovitosti in varnosti pri tej skupini bolnikov niso ugotavljali.

Na podlagi razpoložljivih podatkov pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati.

### *Okvara jeter*

Za bolnike z resno okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) podatkov ni na voljo. Pri teh bolnikih je treba odmerjanje skrbno obravnavati in nadzirati elektrolite in stanje volumna (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (razreda A in B po Child-Pughu).

### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih ni treba prilagajati odmerka.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost tolvaptana pri otrocih in mladostnikih pod 18 let še nista bili dokazani.

Uporaba zdravila Samsca se v pediatrični populaciji ne priporoča.

## Način uporabe

Peroralna uporaba.

Najbolj primerna je uporaba zdravila zjutraj, ne glede na hrano. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo, brez žvečenja.

## **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na benzazepin ali derivate benzazepina (glejte poglavje 4.4)
- anurija
- hipovolemičnost
- hipovolemična hiponatriemija
- hipernatriemija

- bolniki, ki ne zaznavajo žeje
- nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- dojenje (glejte poglavje 4.6)

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Nujnost akutnega zvišanja natrija v serumu

Tolvaptana niso preučili v okoliščinah, kjer je treba nujno akutno zvišati natrij v serumu. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o drugem zdravljenju.

##### Dostop do vode

Tolvaptan lahko povzroči neželene učinke, povezane z izgubo vode, kot so žeja, suha usta in dehidracija (glejte poglavje 4.8). Zato morajo imeti bolniki dostop do vode in biti sposobni spiti zadostne količine vode. Če se bolnikom, zdravljenim s tolvaptanom, omeji dostop do vode, je treba ravnati skrajno previdno, da se prepreči pretirana dehidracija bolnikov.

##### Dehidracija

Pri bolnikih, ki uporabljajo tolvaptan, je treba nadzirati stanje volumna, ker lahko zdravljenje s tolvaptanom povzroči hudo dehidracijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za ledvično disfunkcijo. Če postane očitno, da je bolnik dehidriran, so potrebni ustrezni ukrepi, ki vključujejo potrebo po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka tolvaptana in zvišanju vnosa tekočine.

##### Obstrukcija odvajanja urina

Zagotoviti je treba odvajanje urina. Pri bolnikih z delno obstrukcijo odvajanja urina, na primer taki s hipertrofijo prostate ali motnjo uriniranja, je tveganje razvoja akutnega zastoja večje.

##### Ravnesje tekočine in elektrolitov

Stanje tekočine in elektrolitov je treba nadzirati pri vseh bolnikih, zlasti pri tistih z okvari ledvic in jeter. Dajanje tolvaptana lahko povzroči prehitro povečanje natrija v serumu ( $\geq 12$  mmol/l na 24 ur, glejte spodaj); zato je treba z nadziranjem natrija v serumu pri vseh bolnikih začeti najkasneje 4-6 ur po uvedbi zdravljenja. Med prvima 1 – 2 dnevoma in do stabilizacije odmerka tolvaptana je treba natrij v serumu in stanje volumna nadzirati vsakih 6 ur.

##### Prehiter popravek natrija v serumu

Pri bolnikih z zelo nizko koncentracijo natrija v serumu ob izhodišču je večje tveganje za prehiter popravek natrija v serumu.

Prehiter popravek hiponatriemije (povečanje  $\geq 12$  mmol/l/24 ur) lahko povzroči osmotsko demielinizacijo, ki povzroči disartrijo, mutizem, disfagijo, letargijo, afektivne spremembe, spastično kvadriparezo, epileptične napade, komo ali smrt. Zato je treba po uvedbi zdravljenja pri bolnikih skrbno spremljati stanje natrija v serumu in volumna (glejte zgoraj).

Za zmanjšanje tveganja prehitrega popravka hiponatriemije mora biti povečanje natrija v serumu manj kot 10-12 mmol/l/24 ur in manj kot 18 mmol/l/48 ur. Zato naj bo zdravljenje v zgodnji fazi iz previdnosti omejeno.

Če popravek natrija preseže 6 mmol/l v prvih 6 urah dajanja ali 8 mmol/l v prvih 6-12 urah, je treba razmisliti o možnosti prehitrega popravka natrija v serumu. Pri teh bolnikih je treba pogosteje nadzirati natrij v serumu, priporoča pa se tudi dajanje hipotonične tekočine. Če se natrij v serumu poveča za  $\geq 12$  mmol/l v roku 24 ur ali  $\geq 18$  mmol/l v roku 48 ur, je treba zdravljenje s tolvaptanom ustaviti ali prekiniti in nato dati hipotonično tekočino.

Pri bolnikih, pri katerih je tveganje za demielinizacijski sindrome, na primer pri bolnikih s hipoksijo, alkoholizmom, slabo prehranjenostjo, je lahko stopnja popravka natrija nižja kot pri bolnikih brez dejavnikov tveganja; te bolnike je treba skrbno uravnavati.

Bolnike, ki so pred začetkom zdravljenja z zdravilom Samsca prejeli druge oblike zdravljenja za hiponatriemijo ali druga zdravila, ki povečujejo koncentracije natrija v serumu (glejte poglavje 4.5), je treba obravnavati zelo skrbno. Pri teh bolnikih je lahko tveganje za razvoj naglega porasta popravka natrija v serumu v 1-2 dneh zdravljenja večje zaradi možni aditivnih učinkov.

Sočasna uporaba zdravila Samsca z drugimi oblikami zdravljenja hiponatriemije ali zdravili, ki povečujejo koncentracije natrija v serumu, ni priporočljiva med začetnim zdravljenjem ali za druge bolnike z zelo nizko koncentracijo natrija v serumu ob izhodišču (glejte poglavje 4.5).

### Diabetes mellitus

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki imajo zvišano koncentracijo glukoze (npr. več kot 300 mg/dl), se lahko pojavi psevdohiponatriemija. To je treba izključiti pred zdravljenjem s tolvaptanom in po njem. Tolvaptan lahko povzroči hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s tolvaptanom, skrbno obravnavati. To velja še zlasti za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen tipa II ni pod ustreznim nadzorom.

### Idiosinkratična jetrna toksičnost

V kliničnih preskušanjih, kjer so preučevali drugo indikacijo (avtosomalna dominantna policistična bolezen ledvic [ADPKD]) pri dolgotrajni uporabi tolvaptana pri odmerkih, ki so bili višji kot za odobreno indikacijo, so opazili poškodbe jeter zaradi tolvaptana (glejte poglavje 4.8).

Pri izkušnjah s tolvaptanom po začetku trženja pri bolnikih z ADPKD so poročali o akutni odpovedi jeter, ki zahteva presaditev jeter (glejte poglavje 4.8).

V teh kliničnih preskušanjih so pri 3 bolnikih, zdravljenih s tolvaptanom, opazili klinično pomembno povečanje (več kot 3-kratnik zgornje normalne vrednosti) serumske alanin aminotransferaze (ALT), skupaj s klinično pomembnim povečanjem (več kot 2-kratnik zgornje normalne vrednosti) skupnega serumskega bilirubina. Pri bolnikih, zdravljenih s tolvaptanom [4,4 % (42/958)], so opazili tudi večjo incidenco pomembnih povečanj ALT v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo [1,0 % (5/484)]. Povečanje ( $> 3 \times$  ULN) serumske aspartat aminotransferaze (AST) so opazili pri 3,1 % (30/958) bolnikov, ki so uporabljali tolvaptan, in pri 0,8 % (4/484) bolnikov na placebo. Večino nenormalnosti jetrnih encimov so opazili prvih 18 mesecev zdravljenja. Povečanje se je po prekinitvi uporabe tolvaptana postopoma izboljšalo. Ti izsledki kažejo, da lahko tolvaptan povzroči nepopravljivo in potencialno smrtno poškodbo jeter.

V varnostni študiji v obdobju po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom za tolvaptan pri hiponatriemiji, sekundarni k SIADH, so opazili več primerov jetrnih bolezni in zvečanih vrednosti transaminaz (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki uporabljajo tolvaptan, in ki poročajo o simptomih, ki lahko nakazujejo na poškodbo jeter, vključno z utrujenostjo, anoreksijo, nelagodjem v zgornjem desnem predelu trebuha, temnim urinom ali zlatenico, je treba takoj opraviti teste delovanja jeter. Pri sumu na poškodbo jeter je treba z uporabo tolvaptana takoj prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje ter s preiskavami ugotoviti možni vzrok. Uporabe tolvaptana pri bolnikih ni dovoljeno ponovno uvesti brez dokončne potrditve, da vzrok za opaženo poškodbo jeter ni povezan z zdravljenjem s tolvaptanom.

### Anafilaksa

V izkušnjah iz obdobja trženja so zelo redko po dajanju tolvaptan poročali o anafilaksi (vključno z anafilaktičnim šokom in generaliziranim izpuščanjem). Med zdravljenjem je treba skrbno spremljati bolnike. Pri bolnikih z znanimi preobčutljivostnimi reakcijami na benzazepin ali derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopamijev mesilat ali mirtazapin) obstaja nevarnost za pojav preobčutljivostnih reakcij na tolvaptan (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Če se pojavi anafilaktična reakcija ali druga resna alergijska reakcija, je treba dajanje tolvaptana takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Ker je preobčutljivost kontraindikacija (glejte poglavje 4.3), se zdravljenje po anafilaktični reakciji ali drugi resni alergijski reakciji ne sme nikoli nadaljevati.

### Laktoza

Zdravilo Samsca vsebuje laktozo kot pomožno snov. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Sočasno dajanje z drugimi oblikami zdravljenja hiponatriemije in zdravili, ki povečajo koncentracije natrija v serumu

Izkušnje iz kontroliranih kliničnih preskušanj sočasne uporabe zdravila Samsca in drugih oblik zdravljenja hiponatriemije, kot so hipertonična raztopina natrijevega klorida, peroralne oblike natrija in zdravila, ki povečajo koncentracije natrija v serumu, ni. Tudi zdravila z visoko vsebnostjo natrija, kot so šumeči protibolečinski pripravki in nekatere oblike zdravil proti dispepsiji, lahko povečajo koncentracije natrija v serumu. Sočasna uporaba zdravila Samsca z drugimi oblikami zdravljenja hiponatriemije ali drugimi zdravili, ki povečujejo koncentracije natrija v serumu, lahko povzroči večje tveganje za razvoj prehitrega popravka natrija v serumu (glejte poglavje 4.4), zato ni priporočljiva med začetnim zdravljenjem ali za druge bolnike z zelo nizko koncentracijo natrija v serumu ob izhodišču, kjer lahko hiter popravek predstavlja tveganje za osmotsko demielizacijo (glejte poglavje 4.4).

### Zaviralci CYP3A4

Koncentracije tolvaptana v plazmi so se zvišale do 5,4-krat na površini pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa (PKK) (AUC - area under time-concentration curve) po uporabi močnih zaviralcev CYP3A4. Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, makrolidnih antibiotikov, diltiazema) s tolvaptanom je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba soka grenivke in tolvaptana je povzročila 1,8-kratno povečanje izpostavljenosti tolvaptanu. Bolniki, ki uporabljajo tolvaptan, se morajo izogibati uživanju soka grenivke.

### Induktorji CYP3A4

Koncentracije tolvaptana v plazmi so se znižale za do 87 % (AUC) po uporabo induktorjev CYP3A4. Pri sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, barbituratov) s tolvaptanom je potrebna previdnost.

### Substrati CYP3A4

Pri zdravih prostovoljcih ni imel tolvaptan, substrat CYP3A4, nobenega učinka na koncentracije nekaterih drugih substratov CYP3A4 v plazmi (npr. varfarina ali amiodarona). Tolvaptan je zvišal ravni lovastatina v plazmi za 1,3- do 1,5-krat. Kljub mnenju, da to zvišanje ni klinično pomembno, kaže na to, da ima tolvaptan možnost zvečati izpostavljenost substratom CYP3A4.

### Diuretiki

Čeprav ni očitnega učinka sinergije ali aditivnega učinka sočasne uporabe tolvaptana in diuretikov ledvične zanke ter tiazidnih diuretikov, lahko vsaka skupina učinkovin povzroči hudo dehidracijo, kar predstavlja dejavnik tveganja za ledvično disfunkcijo. Če se pri bolniku pojavi dehidracija ali ledvična disfunkcija, so potrebni ustrezni ukrepi, ki lahko vključujejo potrebo po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka tolvaptana in/ali diuretikov, zvišanje vnosa tekočine ter ocenitev in obravnavo drugih možnih razlogov ledvične disfunkcije ali dehidracije.

## Digoksin

Koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja so se zvišale (1,3-kratno zvišanje največje koncentracije v plazmi [ $C_{max}$ ] in 1,2-kratno zvišanje površine pod krivuljo plazemskih koncentracij učinkovine znotraj intervala odmerjanja [ $AUC_{\tau}$ ]) pri sočasni uporabi z več 60-mg odmerki tolvaptana enkrat na dan. Pri bolnikih, ki prejemajo digoksin, je treba oceniti izrazite učinke digoksina, če se zdravijo s tolvaptanom.

### Sočasno dajanje z analogi vazopresinov

Poleg ledvičnega diuretičnega učinka lahko tolvaptan zavira receptorje V2 vaskularne vazopresine pri sproščanju koagulacijskih faktorjev (npr. von Willebrandovega faktorja) iz endotelijskih celic. Zato se lahko učinki analogov vazopresina, kot je dezmpresin, pri bolnikih, ki uporabljajo te analoge za preprečevanje ali nadzor krvavitev, pri sočasni uporabi s tolvaptanom zmanjšajo.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi tolvaptana pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Samsca je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s tolvaptanom.

### Dojenje

Ni znano, ali se tolvaptan izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki za živali so pokazali, da se tolvaptan izloča v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Samsca je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Samsca nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost, astenija ali sinkopa.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Profil neželenih učinkov tolvaptana pri SIADH temelji na podatkovni bazi kliničnih preskušanj 3.294 bolnikov, ki so prejeli tolvaptan, in ustreza farmakologiji učinkovine. Farmakodinamično predvidljivi in najbolj pogosto poročani neželeni učinki so bili žeja, suha usta in polakiurija, ki se pojavijo pri približno 18 %, 9 % in 6 % bolnikov.

### Neželeni učinki v obliki preglednice

Pogostnost neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki

(< 1/10.000) neželeni učinki in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med uporabo v obdobju trženja, ni mogoče določiti, saj so pridobljeni iz spontanah poročil. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot „neznana“.

| Organski sistem                                 | Pogostnost   |   |   |  |
|---|--|---|---|--|
|   | Zelo pogosti   | Pogosti   | Občasni   | Neznana  |
| Bolezni imunskega sistema                       |  |   |   | anafilaktični šok, generalizirani izpuščaj                     |
| Presnovne in prehranske motnje                  |  | polidipsija, dehidracija, hiperkaliemija, hiperglikemija, hipoglikemija <sup>1</sup> , hipernatriemija <sup>1</sup> , hiperurikemija <sup>1</sup> , zmanjšan apetit   |   |  |
| Bolezni živčevja                                |  | sinkopa <sup>1</sup> , glavobol <sup>1</sup> , omotičnost <sup>1</sup>  | disgevizija   |  |
| Žilne bolezni                                   |  | ortostatska hipotenzija   |   |  |
| Bolezni prebavil                                | navzea   | zaprtost, driska <sup>1</sup> , suha usta   |   |  |
| Bolezni kože in podkožja                        |  | ehimoza, pruritus   | srbeč izpuščaj <sup>1</sup>                                 |  |
| Bolezni sečil                                   |  | polakiurija, poliurija  | okvara ledvic   |  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | žeja   | astenija, pireksija, splošno slabo počutje <sup>1</sup>   |   |  |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov           |  |   |   | bolezni jeter <sup>2</sup> , akutna odpoved jeter <sup>3</sup> |
| Preiskave                                       |  | prisotnost krvi v urinu <sup>1</sup> , zvišana raven alanin aminotransferaz (glejte poglavje 4.4) <sup>1</sup> , zvišana raven aspartat aminotransferaz (glejte poglavje 4.4) <sup>1</sup> , zvišanje vrednosti kreatinina v krvi | zvišana raven bilirubina (glejte poglavje 4.4) <sup>1</sup> | zvišana raven transaminaz <sup>2</sup>                         |
| Kirurški in drugi medicinski posegi             | hiter popravek hiponatriemije, ki včasih povzroči nevrološke |   |   |  |



| Organski sistem | Pogostnost   |         |         |         |
|-----------------|--------------|---------|---------|---------|
|                 | Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Neznana |
|                 | simptome     |         |         |         |

- <sup>1</sup> Opaženo v kliničnih preskušanjih, ki so raziskovala druge indikacije.
- <sup>2</sup> Iz varnostne študije v obdobju po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom pri hiponatriemiji, sekundarni k SIADH.
- <sup>3</sup> Opaženo v obdobju trženja s tolvaptanom pri bolnikih z ADPKD. Potrebna je bila presaditev jeter.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Hiter popravek hiponatriemije*

V varnostni študiji v obdobju po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom za tolvaptan pri hiponatriemiji, sekundarni k SIADH, ki je vključevala visok delež bolnikov s tumorji (zlasti z drobnoceličnim rakom pljuč), bolnikov z nizko izhodiščno serumsko koncentracijo natrija in bolnikov, ki so sočasno uporabljali diuretike in/ali raztopino natrijevega klorida, so ugotovili, da je bila pojavnost hitrega popravka hiponatriemije višja kot v kliničnih preskušanjih.

##### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravi prostovoljci so v kliničnih preskušanjih dobro prenašali enkratne odmerke do 480 mg in večkratne odmerke do 300 mg na dan, ki so jih prejeli 5 dni. Specifičnega antidota za zastrupitev s tolvaptanom ni. Pričakovati je, da bodo znaki in simptomi akutnega prevelikega odmerjanja pretirani farmakološki učinki: zvišanje koncentracij natrija v serumu, poliurija, žeja in dehidracija/hipovolemija (obilna in dolgotrajna akvareza).

Pri bolnikih s sumom na prevelik odmerek tolvaptana se priporoča ocena življenjskih znakov, koncentracije elektrolitov, EKG in tekočinskega statusa. Ustrezno nadomeščanje vode in/ali elektrolitov se mora nadaljevati, dokler se akvareza ne ublaži. Dializa morda ne bo učinkovita pri odstranjevanju tolvaptana zaradi njegove visoke afinitete za vezavo na beljakovine v človeški plazmi (> 98 %).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diuretiki, antagonisti vazopresina, oznaka ATC C03XA01

Mehanizem delovanja

Tolvaptan je selektivni antagonist receptorja V2 vazopresina, ki specifično blokira vezavo arginin vazopresina (AVP) na receptorje V2 distalnega dela nefrona. Afiniteta tolvaptana za humani receptor V2 je 1,8-krat večja od nativnega AVP.

Peroralna uporaba odmerkov tolvaptana od 7,5 mg do 120 mg je pri zdravih odraslih osebah povzročila povečanje izločanja urina v 2 urah od uporabe. Po enkratnih peroralnih odmerkih od 7,5 mg do 60 mg se je povečala količina urina, izločenega v 24 urah, z razponom dnevnih volumnov od 3 do 9 litrov v odvisnosti od odmerka. Pri vseh odmerkih se je izločanje urina vrnilo na izhodiščno raven po 24 urah. Po enkratnih odmerkih od 60 mg do 480 mg je bilo v času 0 do 12 ur izločenih povprečno približno 7 litrov, neodvisno od odmerka. Izrazito višji odmerki tolvaptana povzročijo bolj

podaljšan odziv, ne da bi to vplivalo na obseg izločanja, saj so aktivne koncentracije tolvaptana prisotne dalj časa.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Hiponatriemija*

V 2 osrednjih, dvojno slepih, s placebom nadziranih kliničnih preskušanjih so v obdobju 30 dni s tolvaptanom (n = 216) ali placebom (n = 208) z začetnim odmerkom 15 mg/dan zdravili skupno 424 bolnikov z euvolemično ali hipervolemično hiponatriemijo (natrij v serumu < 135 mEq/l) zaradi številnih različnih vzrokov (srčno popuščanje [SP], ciroza jeter, SIADH in drugi vzroki). Odmerek so lahko v 3-dnevem režimu titriranja zvišali do 30 in 60 mg/dan v odvisnosti od odziva. Povprečna koncentracija natrija v serumu ob začetku preskušanja je bila 129 mEq/l (razpon 114-136).

Primarna končna točka za ta preskušanja je bil povprečni dnevni AUC za spremembo natrija v serumu od izhodiščne točke do 4. dneva in od izhodiščne točke do 30. dneva. Tolvaptan se je v obeh obdobjih in obeh študijah izkazal za boljšega od placeba (p < 0,0001). Ta učinek so opazili pri vseh bolnikih, v podskupini s hudimi znaki (natrij v serumu: < 130 mEq/l) in blagimi znaki (natrij v serumu: 130 - < 135 mEq/l) ter za podskupine z vsemi etiologijami bolezni (npr. SP, ciroza, SIADH/drugo). 7. dan po prekinitvi zdravljenja so se ravni natrija znižale na ravni bolnikov, ki so prejeli placebo.

Po 3 dneh zdravljenja je združena analiza dveh preskušanj razkrila, da je petkrat več bolnikov, ki so prejeli tolvaptan, doseglo normalizacijo koncentracij natrija v serumu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (49 % v primerjavi z 11 %). Ta učinek se je nadaljeval do 30. dneva, ko je še vedno imelo normalne koncentracije več bolnikov, zdravljenih s tolvaptanom, kot zdravljenih s placebom (60 % v primerjavi s 27 %). Te odzive so opazili pri bolnikih neodvisno od osnovne bolezni. Rezultati stanja zdravja, kot so ga ocenili bolniki sami s vprašalnikom o zdravju SF-12 za mentalno oceno, so pokazali statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje zdravljenja s tolvaptanom v primerjavi s placebom.

Podatke o dolgoročni varnosti in učinkovitosti tolvaptana so ocenjevali do 106 tednov v kliničnih preskušanjih pri bolnikih (vse etiologije), ki so pred tem končali enega od osrednjih preskušanj o hiponatriemiji. Skupaj 111 bolnikov je začelo zdravljenje s tolvaptanom v odprtem podaljšanju preskušanja, ne glede na njihovo prejšnjo naključno razvrstitev v skupine. Izboljšanje ravni natrija v serumu so opazili že prvi dan po uporabi, in se je nadaljevalo v ocenjevanju med zdravljenjem do 106. tedna. Po prekinitvi zdravljenja so se koncentracije natrija v serumu znižale na približne vrednosti ob izhodišču, kljub ponovni uvedbi standardne oskrbe.

V pilotnem, randomiziranem (1:1:1), dvojno slepem preskušanju pri 30 bolnikih s hiponatriemijo, sekundarno k SIADH, so ocenjevali farmakodinamiko tolvaptana po enkratnih odmerkih 3,75, 7,5 in 15 mg. Rezultati so bili zelo različni, z velikim prekrivanjem med skupinami odmerkov; spremembe niso pomembno korelirale z izpostavljenostjo tolvaptanu. Povprečne najvišje spremembe v serumski koncentraciji natrija so bile najvišje po odmerku 15 mg (7,9 mmol/l), vendar je bila mediana največjih sprememb najvišja pri odmerku 7,5 mg (6,0 mmol/l). Posamezna največja zvečanja vrednosti serumske koncentracije natrija so negativno korelirala s tekočinskim ravnovesjem; povprečna sprememba v tekočinskem ravnovesju je pokazala od odmerka odvisno zmanjšanje vrednosti. Povprečna sprememba skupnega volumna urina in hitrosti izločanja urina v primerjavi z izhodiščem je bila 2-krat višja pri odmerku 15 mg v primerjavi z odmerkoma 7,5 mg in 3,75 mg, pri katerih so se pokazali podobni odzivi.

#### *Srčno popuščanje*

EVEREST (*Učinkovitost antagonizma vazopresina v študiji izida srčne odpovedi z zdravilom Tolvaptan - Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*) je bilo dvojno slepo, nadzirano klinično preskušanje za pridobitev dolgoročnih rezultatov pri hospitaliziranih bolnikih s popuščanjem srca, ki se je slabšalo, in znaki ter simptomi volumske preobremenitve. V dolgoročnem preskušanju za pridobitev rezultatov je skupaj 2.072 bolnikov prejelo 30 mg tolvaptana s standardno oskrbo (SO), 2.061 pa jih je s SO prejelo placebo. Primarni cilj študije je bil primerjati učinke tolvaptana + SO s placebom + SO časa do umrljivosti zaradi vseh

vzrokov in časa do prvega pojava kardiovaskularne (KV) umrljivosti ali hospitalizacije zaradi SP. Zdravljenje s tolvaptanom ni imelo ugodnih ali neugodnih statistično značilnih učinkov na splošno preživetje ali kombinirano končno točko KV smrtnosti ali hospitalizacije zaradi SP, in ni prineslo prepričljivih dokazov o klinično pomembnih koristih.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Samsca za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje dilucijske hiponatriemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralni uporabi se tolvaptan hitro absorbira z najvišjimi koncentracijami v plazmi, ki se pojavijo približno 2 uri po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost tolvaptana je približno 56 %. Sočasna uporaba odmerka 60 mg z obrokom z visoko vsebnostjo maščob 1,4-krat poveča največje koncentracije, brez spremembe v AUC in izločanju urina. Po enkratnih peroralnih odmerkih  $\geq 300$  mg so se najvišje koncentracije v plazmi približale platoju, mogoče zaradi nasičenosti absorpcije.

### Porazdelitev

Tolvaptan se reverzibilno (98 %) veže na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Tolvaptan se izčrpno presnavlja v jetrih. Manj kot 1 % snovi se nespremenjene izloča v urin.

### Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja je približno 8 ur, koncentracije tolvaptana v stanju dinamičnega ravnovesja pa so dosežene po prvem odmerku.

Poskusi z radiološko označenim tolvaptanom so pokazali, da je bilo 40 % radioaktivnosti najdene v urinu in 59 % v blatu, medtem ko je nespremenjen tolvaptan predstavljal 32 % radioaktivnosti. Tolvaptan je le manjša sestavina v plazmi (3 %).

### Linearnost

Tolvaptan kaže linearno farmakokinetiko za odmerke 7,5 do 60 mg.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

#### *Starost*

Starost nima pomembnega vpliva na očistek tolvaptana.

#### *Okvara jeter*

Učinek blage ali zmerne okvare delovanja jeter (razreda A in B po Child-Pughu) na farmakokinetiko tolvaptana je bil raziskan pri 87 bolnikih z boleznijo jeter različnih izvorov. Klinično pomembnih sprememb pri očistku za odmerke od 5 do 60 mg niso opazili. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter so na voljo le zelo omejeni podatki (razred C po Child-Pughu).

V farmakokinetični analizi populacije pri bolnikih z edemom jeter je bil AUC tolvaptana pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred 3 po Child-Pughu) 3,1-krat ali in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) 2,3-krat višji kot pri zdravih bolnikih.

### *Okvara ledvic*

V analizi o farmakokinetiki prebivalstva pri bolnikih s srčnim popuščanjem koncentracije tolvaptana pri bolnikih z blago (očistek kreatinina [ $C_{cr}$ ] 50 do 80 ml/min) ali zmerno ( $C_{cr}$  20 do 50 ml/min) okvarjenim delovanjem ledvic ni bilo pomembnih razlik v koncentracijah tolvaptana pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ( $C_{cr}$  80 do 150 ml/min). Učinkovitost in varnosti tolvaptana pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min nista bili ovrednoteni in zato nista znani.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Teratogenost je bila zaznana pri kuncih, ki so prejeli 1.000 mg/kg/dan (3,9-krat večja izpostavljenost kot pri ljudeh pri odmerku 60 mg na podlagi AUC). Pri kuncih niso opazili teratogenega učinka pri 300 mg/kg/dan (do 1,9-krat večja izpostavljenost kot pri ljudeh pri odmerku 60 mg na podlagi AUC).

V perinatalnih in postnatalnih študijah na podganah so opazili zapoznelo osifikacijo in zmanjšano telesno maso mladičev pri visokih odmerkih 1.000 mg/kg/dan.

Dve študiji plodnosti pri podganah sta pokazali učinke na starševsko generacijo (zmanjšan vnos hrane in pridobivanje telesne mase, slinjenje), vendar tolvaptan ni vplival na sposobnost razmnoževanja samcev in ni bilo učinkov na zarodke. Pri samicah so v obeh študijah opazili nenormalne estrusne cikle.

Raven brez vidnega neželenega učinka (NOAEL, *no observed adverse effect level*) za učinke na razmnoževanje pri samicah (100 mg/kg/dan) je bila približno 6,7-krat večja kot pri izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerku 60 mg na podlagi AUC.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

koruzni škrob  
hidroksipropilceluloza  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat  
mikrokristalna celuloza  
indigotin (E 132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Samsca 7,5 mg tablete

5 let

Samsca 15 mg tablete in Samsca 30 mg tablete

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Samsca 7,5 mg tablete

10 tablet v pretisnih omotih PP/Al

30 tablet v pretisnih omotih PP/Al

10 × 1 tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek PVC/Al

30 × 1 tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek PVC/Al

### Samsca 15 mg tablete in Samsca 30 mg tablete

10 × 1 tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek PVC/Al

30 × 1 tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek PVC/Al

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Samsca 7,5 mg tablete

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

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

EU/1/09/539/007 (10 × 1 tableta)

EU/1/09/539/008 (30 × 1 tableta)

### Samsca 15 mg tablete

EU/1/09/539/001 (10 × 1 tableta)

EU/1/09/539/002 (30 × 1 tableta)

### Samsca 30 mg tablete

EU/1/09/539/003 (10 × 1 tableta)

EU/1/09/539/004 (30 × 1 tableta)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 03. avgust 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 19. junij 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Samsca 7,5 mg tablete  
tolvaptan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 7,5 mg tolvaptana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Tableta

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

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Samsca 7,5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI IN PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA ENKRATNI ODMEREK**

**1. IME ZDRAVILA**

Samsca 7,5 mg tablete  
tolvaptan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Otsuka

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Samsca 15 mg tablete  
tolvaptan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 15 mg tolvaptana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Tableta

10 × 1 tableta  
30 × 1 tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Samsca 15 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA ENKRATNI ODMEREK**

**1. IME ZDRAVILA**

Samsca 15 mg tablete  
tolvaptan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Otsuka

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. DRUGI PODATKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

Samsca 30 mg tablete  
tolvaptan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo.  
Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Tableta

10 × 1 tableta  
30 × 1 tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Samsca 30 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA ENKRATNI ODMEREK**

**1. IME ZDRAVILA**

Samsca 30 mg tablete  
tolvaptan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Otsuka

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Samsca 7,5 mg tablete**

**Samsca 15 mg tablete**

**Samsca 30 mg tablete**

tolvaptan

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Samsca in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Samsca
3. Kako jemati zdravilo Samsca
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Samsca
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

## **1. Kaj je zdravilo Samsca in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Samsca, ki vsebuje učinkovino tolvaptan, sodi v skupino zdravil, imenovanih antagonisti vazopresina. Vazopresin je hormon, ki pomaga preprečiti izgubo vode iz telesa tako, da zmanjša izločanje urina. Antagonist pomeni, da preprečujejo učinek vazopresina na zadrževanje vode. S tem se zmanjša količina vode v telesu zaradi pogostejšega odvajanja urina in posledično zviša raven ali koncentracija natrija v vaši krvi.

Zdravilo Samsca se uporablja za zdravljenje nizkih ravni natrija v serumu pri odraslih. Zdravnik vam je predpisal to zdravilo, ker imate znižane ravni natrija v krvi kot posledico bolezni, ki se imenuje „sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona“ (SIADH), pri kateri ledvice zadržujejo preveč vode. Zaradi te bolezni lahko pride do neustreznega nastajanja hormona vazopresina, kar povzroči preveliko znižanje ravni natrija v krvi (hiponatriemija). To lahko povzroči težave s koncentracijo in spominom ali ohranjanjem ravnotežja.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Samsca**

### **Ne jemljite zdravila Samsca**

- če ste alergični na tolvaptan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali če ste alergični na benzazepin ali derivate benzazepina ali (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopamijev mesilat ali mirtazapin)
- če vaše ledvice ne delajo (ne proizvajajo urina)
- če imate bolezen, zaradi katere se viša raven soli v vaši krvi („hipernatriemija“)
- če imate bolezen, povezano z zelo nizkim volumnom krvi
- če ne morete zaznati, da ste žejni
- če ste noseči
- če dojite

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Samsca se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ne morete spiti dovolj vode ali so vam omejili količino tekočine
- če imate težave z uriniranjem ali povečano prostato
- če imate bolezen jeter
- če ste imeli v preteklosti alergijsko reakcijo na benzazepin, tolvaptan ali druge derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopamijev mesilat ali mirtazapin), ali na ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate bolezen ledvic, imenovano avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic
- če imate sladkorno bolezen.

#### Pitje zadostne količine vode

Zdravilo Samsca povzroči izgubo vode, saj zveča izločanje urina. Ta izguba vode lahko povzroči neželene učinke, kot so suha usta in žeja ali resne neželene učinke, kot so težave z ledvicami (glejte poglavje 4). Zato je pomembno, da imate dostop do vode in da ste sposobni spiti zadostne količine vode, ko začutite žejo.

#### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Samsca ni primerno za otroke ali mladostnike (stare manj kot 18 let).

#### **Druga zdravila in zdravilo Samsca**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje vsa zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Naslednja zdravila lahko povečajo učinek tega zdravila:

- ketokonazol (proti glivičnim okužbam),
- makrolidni antibiotiki,
- diltiazem (zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolečine v prsih),
- druga zdravila, ki povečujejo koncentracijo soli v krvi ali ki vsebujejo velike količine soli.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek tega zdravila:

- barbiturati (uporabljajo se za zdravljenje epilepsije/napadov in nekaterih motenj spanja),
- rifampicin (proti tuberkulozi).

To zdravilo lahko poveča učinek naslednjih zdravil:

- digoksin (uporablja se za zdravljenje nepravilnosti srčnega utripa in srčnega popuščanja).

To zdravilo lahko zmanjša učinek naslednjih zdravil:

- desmopresin (uporablja se za zvišanje ravni faktorjev strjevanja krvi).

Kljub temu lahko morda uporabljate ta zdravila skupaj z zdravilom Samsca. Vaš zdravnik se bo odločil, kaj je za vas najboljše.

#### **Zdravilo Samsca skupaj s hrano in pijačo**

Med jemanjem zdravila Samsca se izogibajte pitju soka grenivke.

#### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Tega zdravila **ne jemljite**, če ste noseči ali dojite.

Med uporabo tega zdravila je treba uporabljati ustrezno kontracepcijo.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi zdravilo Samsca vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa lahko občasno povzroči občutek omotičnosti ali šibkosti, lahko pa za kratek čas tudi omedlite.

### **Zdravilo Samsca vsebuje laktozo.**

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

### **3. Kako jemati zdravilo Samsca**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Zdravljenje z zdravilom Samsca se začne v bolnici.
- Pri zdravljenju nizke ravni natrija (hiponatriemija) bo zdravnik začel z odmerkom 15 mg in ga bo nato lahko povečal do največ 60 mg za doseg želene ravni natrija v serumu. Za nadziranje učinkov zdravila Samsca bo zdravnik opravljal redne krvne teste. Za doseganje želene ravni natrija v serumu vam lahko zdravnik v nekaterih primerih da nižji odmerek 7,5 mg.
- Tableto pogoltnite celo z vodo in je ne žvečite.
- Tablete vzemite enkrat na dan, najbolje zjutraj, s hrano ali brez nje.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Samsca, kot bi smeli**

Če ste vzeli več tablet, kot je predpisan odmerek, **spijte veliko količino vode in takoj pojdite k svojemu zdravniku ali v lokalno bolnišnico.** Ne pozabite vzeti s seboj škatle zdravil, da bo jasno, kaj ste vzeli.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Samsca**

Če ste pozabili vzeti zdravilo, morate vzeti enak odmerek takoj, ko se to tega dne spomnite. Če en dan ne vzamete svoje tablete, vzemite naslednji dan običajni odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Samsca**

Če prenehate jemati zdravilo Samsca, lahko to povzroči ponovno znižanje ravni natrija. Zato zdravilo Samsca prenehajte jemati le, če opazite neželene učinke, zaradi katerega potrebujete nujno medicinsko pomoč (glejte poglavje 4) ali če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če opazite kateri koli neželeni učinek v nadaljevanju, morda potrebujete nujno zdravniško pomoč. Takoj prenehajte jemati zdravilo Samsca in pojdite k svojemu zdravniku ali v najbližjo bolnišnico, če:**

- težko odvajate vodo,
- se pojavi oteklost obraza, ustnic ali jezika, srbenje, splošni izpuščaj ali hudo sopenje ali kratka sapa (simptomi alergijske reakcije).

Če se pojavijo simptomi, kot so utrujenost, izguba apetita, nelagodje v zgornjem desnem predelu trebuha, temen urin ali zlatenica (porumenelost kože ali oči), se posvetujte z zdravnikom.

#### **Drugi neželeni učinki:**

#### **Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)**

- žeja
- siljenje na bruhanje
- hitro zvišanje ravni natrija

**Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- pretirano pitje vode
- izguba vode
- visoke ravni natrija, kalija, kreatinina, sečne kisline in sladkorja v krvi
- znižanje ravni sladkorja v krvi
- zmanjšan apetit
- omedlevica
- glavobol
- omotičnost
- nizek krvni tlak ob vstajanju
- zaprtost
- driska
- suha usta
- krvavenje kože v obliki zaplat
- srbenje
- večja potreba po odvajanju urina ali bolj pogostemu uriniranju
- utrujenost, splošna oslabelost
- zvišana telesna temperatura
- splošno slabo počutje
- kri v urinu
- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi
- zvišana koncentracija kreatinina v krvi

**Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- spremenjen občutek za okus
- težave z ledvicami.

**Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)**

- alergijske reakcije (glejte zgoraj)
- težave z jetri
- zvišane ravni jetrnih encimov
- akutna odpoved jeter (ALF – ang. acute liver failure)

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Samsca**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.



## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Samsca

- Učinkovina je tolvaptan.  
Ena tableta zdravila Samsca 7,5 mg vsebuje 7,5 mg tolvaptana.  
Ena tableta zdravila Samsca 15 mg vsebuje 15 mg tolvaptana.  
Ena tableta zdravila Samsca 30 mg vsebuje 30 mg tolvaptana.
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, indigotin (E 132).

### Izgled zdravila Samsca in vsebina pakiranja

Zdravilo Samsca 7,5 mg: modre, pravokotne, plitko konveksne tablete z dimenzijami 7,7 × 4,35 × 2,5 mm, z vtisnjenim napisom „OTSUKA“ in „7.5“ na eni strani.

Zdravilo Samsca 15 mg: modre, trikotne, plitko konveksne tablete z dimenzijami 6,58 × 6,2 × 2,7 mm, z vtisnjenim napisom „OTSUKA“ in „15“ na eni strani.

Zdravilo Samsca 30 mg: modre, okrogle, plitko konveksne tablete z dimenzijami Ø8 × 3,0 mm, z vtisnjenim napisom „OTSUKA“ in „30“ na eni strani.

#### Samsca 7,5 mg tablete so na voljo kot

10 tablet v pretisnih omotih PP/Al

30 tablet v pretisnih omotih PP/Al

10 × 1 tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek PVC/Al

30 × 1 tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek PVC/Al

#### Samsca 15 mg tablete in Samsca 30 mg tablete so na voljo kot

10 × 1 tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek PVC/Al

30 × 1 tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek PVC/Al

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Nizozemska

### Proizvajalec

Millmount Healthcare Limited

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

Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Тел: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel/ Tél: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Magyarország**

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.  
Thλ: +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.  
Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.