

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Samsca 7,5 mg tabletes

Samsca 15 mg tabletes

Samsca 30 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Samsca 7,5 mg tabletes

Katra tablete satur 7,5 mg tolvaptāna (tolvaptan).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

51 mg laktozes (monohidrāta veidā) katrā tabletē

Samsca 15 mg tabletes

Katra tablete satur 15 mg tolvaptāna (tolvaptan).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

35 mg laktozes (monohidrāta veidā) katrā tabletē

Samsca 30 mg tabletes

Katra tablete satur 30 mg tolvaptāna (tolvaptan).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

70 mg laktozes (monohidrāta veidā) katrā tabletē

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Samsca 7,5 mg tabletes

Zilas, taisnstūrainas, viegli izliektas tabletes (izmēri: $7,7 \times 4,35 \times 2,5$ mm) ar iespaidumu „OTSUKA” un „7.5” vienā pusē.

Samsca 15 mg tabletes

Zilas, trīsstūrainas, viegli izliektas tabletes (izmēri: $6,58 \times 6,2 \times 2,7$ mm) ar iespaidumu „OTSUKA” un „15” vienā pusē.

Samsca 30 mg tabletes

Zilas, apaļas, viegli izliektas tabletes (izmēri: $\varnothing 8 \times 3,0$ mm) ar iespaidumu „OTSUKA” un „30” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Samsca ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroma (SIADH - *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*) izraisītas sekundāras hiponatriēmijas ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tā kā ir nepieciešama devas pielāgošanas fāze, kurā rūpīgi jākontrolē nātrija koncentrācija serumā un organisma šķidruma tilpuma stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu), ārstēšanu ar Samsca jāuzsāk stacionārā.

Devas

Sākotnēji lietojamā tolvaptāna deva ir 15 mg vienreiz dienā. Lai sasniegtu vajadzīgo nātrija līmeni serumā, devu var palielināt līdz maksimāli 60 mg vienreiz dienā, ja pacients to panes.

Pacientiem, kam ir pārāk straujas nātrija korekcijas risks (piem., pacientiem ar onkoloģiskām slimībām) vai ļoti zema sākotnējā nātrija koncentrācija serumā, kā arī pacientiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus vai nātriju saturošus uztura bagātinātājus, ir jāapsver iespēja lietot 7,5 mg devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas palielināšanas laikā pacientiem jākontrolē nātrija koncentrācija serumā un organisma šķidruma tilpuma stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Neadekvātas nātrija seruma koncentrācijas uzlabošanās gadījumā apsveramas citas ārstēšanas iespējas, vai nu tolvaptāna aizstāšana ar citām zālēm, vai citu zāļu izmantošana kopā ar tolvaptānu. Tolvaptāna lietošana kombinācijā ar citām iespējām var palielināt nātrija seruma pārāk ātras korekcijas risku (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Lai noskaidrotu ārstēšanas ar tolvaptānu turpmāku nepieciešamību, pacientiem ar patoloģisku nātrija koncentrāciju palielināšanos serumā regulāri jāveic gan pamatslimības, gan arī nātrija seruma koncentrāciju kontrole. Parādoties hiponatriēmijai, ārstēšanas ilgumu nosaka pamatslimība un tās ārstēšana. Ārstēšana ar tolvaptānu parasti ilgst tikmēr, kamēr pamatslimība tiek adekvāti ārstēta, vai arī līdz tam laikam, kad hiponatriēmija vairs nav klīniska problēma. Samsca nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Tolvaptāns ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tolvaptāns nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Drošums un efektivitāte šajā pacientu grupā nav noskaidrota.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Nav pieejama informācija par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Šiem pacientiem nepieciešama piesardzīga dozēšana, kā arī jākontrolē organisma elektrolītu un šķidruma tilpuma stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Tolvaptāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Samsca nav ieteicams lietošanai pediatrijas pacientu vecuma grupā.

Lietošanas veids

Perorālai lietošanai.

Vēlams lietot no rīta kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabletes ir jānorij nesakošļājot, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai pret benzazepīnu vai benzazepīna atvasinājumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Anūrija.

- Samazināts organisma šķidruma tilpums.
- Hipovolēmiska hiponatriēmija.
- Hipernatriēmija.
- Pacienti, kuri nejūt slāpes.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Akūta nepieciešamība strauji paaugstināt nātrija koncentrāciju serumā

Nav veikti pētījumi par tolvaptāna spēju akūtas nepieciešamības gadījumā strauji paaugstināt nātrija koncentrāciju serumā. Šādiem pacientiem apsveramas alternatīvas ārstēšanas iespējas.

Piekluve ūdenim

Tolvaptāns var izraisīt nevēlamas blakusparādības saistībā ar ūdens zudumiem, t.i., slāpes, sausuma sajūtu mutē un dehidratāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādējādi pacientiem jābūt pieejamam ūdenim un viņiem jābūt spējīgiem iedzert pietiekoši lielu daudzumu ūdens. Lai izslēgtu pārmērīgu dehidratāciju, jāievēro īpaša piesardzība, ārstējot ar tolvaptānu pacientus ar ierobežotu šķidrumu uzņemšanu.

Dehidratācija

Pacientiem, kas lieto tolvaptānu, jākontrolē intravaskulāra tilpuma stāvoklis, jo ārstēšana ar tolvaptānu var izraisīt smagu dehidratāciju, kas ir nieru disfunkcijas riska faktors. Ja novēro dehidratāciju, veiciet attiecīgus pasākumus, kas var ietvert nepieciešamību pārtraukt tolvaptāna lietošanu vai samazināt devu un palielināt šķidruma uzņemšanu.

Urīnceļu obstrukcija

Jānodrošina urīna izvadīšana. Pacientiem, kuriem ir daļēja urīnceļu obstrukcija, piem., pacientiem ar prostatas hipertrofiju vai urinācijas traucējumiem, ir paaugstināts akūtas urīna aiztures risks.

Šķidruma un elektrolītu līdzsvars

Šķidruma un elektrolītu stāvoklis jākontrolē visiem pacientiem, īpaši pacientiem ar nieru un aknu funkcijas traucējumiem. Tolvaptāna lietošana var izraisīt pārāk strauju nātrija koncentrācijas pieaugumu (≥ 12 mmol/l 24 stundu laikā, skatīt tālāk tekstā); tāpēc visiem pacientiem ir jākontrolē nātrija koncentrācija serumā ne vēlāk kā 4 līdz 6 stundas pēc ārstēšanas sākšanas. Pirmajās 1 līdz 2 dienās un līdz tolvaptāna devas stabilizācijai nātrija koncentrācija serumā un tilpuma stāvoklis jākontrolē vismaz ik pēc 6 stundām.

Pārāk strauja nātrija koncentrācijas korekcija serumā

Pacienti ar ļoti zemu sākuma nātrija koncentrāciju serumā ir pakļauti lielākam pārāk straujas nātrija koncentrācijas korekcijas riskam serumā.

Pārāk strauja hiponatriēmijas korekcija (≥ 12 mmol/l/24 stundās) var izraisīt osmotisku demielinizāciju un līdz ar to disartriju, mutismu, disfāģiju, letarģiju, afektīvas pārmaiņas, spastisku tetraparēzi, krampjus, komu vai nāvi. Tāpēc pēc sākotnējās ārstēšanas pacientiem ir rūpīgi jākontrolē nātrija koncentrācija serumā un tilpuma stāvoklis (skatīt iepriekš).

Lai samazinātu pārāk straujas hiponatriēmijas korekcijas risku, nātrija koncentrācijas pieaugumam jābūt mazākam par 10 mmol/l/24 stundās līdz 12 mmol/l/24 stundās un mazākam par 18 mmol/l/48 stundās. Tāpēc sākotnējās ārstēšanas posmā jāievēro piesardzīgās robežas.

Ja pirmajās 6 lietošanas stundās nātrija korekcija pārsniedz 6 mmol/l vai 8 mmol/l pirmajās 6 līdz 12 stundās, jāapsver iespēja, ka nātrija korekcija serumā notiek pārāk strauji. Šādiem pacientiem nātrija koncentrācija serumā jākontrolē biežāk un ir ieteicama hipotoniska šķidruma ievadīšana. Ja

nātrija koncentrācija serumā pieaug ≥ 12 mmol/l 24 stundās vai ≥ 18 mmol/l 48 stundās, tolvaptāna lietošana jāpārtrauc un jāievada hipotonisks šķidrums.

Pacientiem ar paaugstinātu demielinizācijas sindroma risku, piemēram, pacientiem ar hipoksiju, alkoholismu vai malnutrīciju, nātrija korekcijas ātrums var būt zemāks nekā pacientiem bez riska faktoriem; šie pacienti ir ļoti rūpīgi jāuzrauga.

Pacienti, kas saņēmuši kādu citu hiponatriēmijas ārstēšanu vai zāles, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu) pirms sāka ārstēšanu ar Samsca, ir ļoti rūpīgi jāuzrauga. Šiem pacientiem var būt lielāks risks, ka pirmajās 1 līdz 2 ārstēšanas dienās veidosies strauja nātrija korekcija sakarā ar iespējamo papildinošo efektu.

Sākotnējās ārstēšanas laikā vai citiem pacientiem ar ļoti zemu sākuma nātrija koncentrāciju serumā nav ieteicama Samsca ievadīšana vienlaikus ar citiem hiponatriēmijas ārstēšanas līdzekļiem un zālēm, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Cukura diabēts

Diabēta pacientiem, kuriem ir paaugstināta glikozes koncentrācija (piem., lielāka nekā 300 mg/dl), var novērot pseidohiponatriēmiju. Pirms ārstēšanas ar tolvaptānu un ārstēšanas laikā jāizslēdz šāda traucējuma iespēja. Tolvaptāns var izraisīt hiperglikēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādējādi jāievēro piesardzība, ārstējot diabēta pacientus ar tolvaptānu. Īpaši tas attiecas uz pacientiem ar II tipa diabētu, kas nepadodas adekvātai kontrolei.

Idiosinkrātiska aknu toksicitāte

Klīniskajos pētījumos, kuros pētīta cita indikācija (autosomāli dominanta nieru policistiskā slimība [ADNP]), tika novēroti tolvaptāna izraisīti aknu bojājumi, ilgstoši lietojot tolvaptānu lielākās devās nekā apstiprinātajai indikācijai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā lietojot tolvaptānu ADNP ārstēšanai, ir ziņots par akūtu aknu mazspēju, kuras ārstēšanai bijusi nepieciešama aknu transplantācija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šajos klīniskajos pētījumos klīniski nozīmīgu seruma alanīna aminotransferāzes (ALAT) pieaugumu (vairāk nekā $3 \times$ virs normas augšējās robežas [NAR]) kopā ar klīniski nozīmīgu seruma bilirubīna pieaugumu (vairāk nekā $2 \times$ virs NAR) novēroja 3 pacientiem, ko ārstēja ar tolvaptānu. Turklāt ar tolvaptānu ārstētiem pacientiem novēroja lielāku nozīmīgu ALAT pieauguma biežumu [4,4 % (42/958)] salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma placebo [1,0 % (5/484)]. Aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos (ASAT) serumā ($> 3 \times$ NAR) novēroja 3,1 % pacientu (30/958), kas lietoja tolvaptānu, un 0,8 % pacientu (4/484), kas lietoja placebo. Lielāko daļu aknu enzīmu līmeņa novirzes no normas novēroja pirmajos 18 ārstēšanas mēnešos. Pieaugums pakāpeniski uzlabojās pēc tolvaptāna lietošanas pārtraukšanas. Iespējams, šīs atrades liecina, ka tolvaptāns var izraisīt neatgriezenisku un potenciāli fatālu aknu bojājumu.

Pēcreģistrācijas periodā veiktajā tolvaptāna lietošanas drošuma pētījumā, ārstējot SIADH sekundāri izraisītu hiponatriēmiju, tika konstatēti vairāki aknu darbības traucējumu un paaugstinātu transamināžu rādītāju gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kas lieto tolvaptānu un ziņo par simptomiem, kas var liecināt par aknu iespējamu bojājumu tostarp nespēku, anoreksiju, sāpēm vēdera augšējā labajā pusē, tumšu urīnu vai dzelti, nekavējoties jāveic aknu funkcionālus testus. Ja ir aizdomas par aknu bojājumu, tolvaptāna lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša ārstēšana un jāveic izmeklēšana, lai noskaidrotu iespējamo cēloni. Pacienti nedrīkst atsākt tolvaptāna lietošanu, ja nav nepārprotami noskaidrots, ka novērotais aknu bojājums nav saistīts ar tolvaptāna lietošanu.

Anafilakse

Pēcreģistrācijas pieredzē ļoti reti ir ziņots par anafilaksi (ieskaitot anafilaktisko šoku un ģeneralizētus izsitumus) pēc tolvaptāna lietošanas. Ārstēšanas laikā jānodrošina rūpīga pacientu uzraudzība.

Pacienti ar zināmām paaugstinātas jutības reakcijām pret benzazepīniem vai benzazepīna atvasinājumiem (piem., benazeprilu, konivaptānu, fenoldopama mesilātu vai mirtazapīnu) ir iespējama paaugstinātas jutības reakcija pret tolvaptānu (skatīt 4.3. apakšpunktu „Kontrindikācijas”).

Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita veida būtiska alerģiska reakcija, tolvaptāna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Tā kā paaugstināta jutība ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu), nekad nedrīkst atsākt ārstēšanu pēc anafilaktiskas reakcijas vai cita veida būtiskām alerģiskām reakcijām.

Laktoze

Samsca satur laktozi kā palīgvielu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana ar citiem hiponatriēmijas ārstēšanas līdzekļiem un zālēm, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā

Kontrolētos klīniskajos pētījumos nav iegūti pierādījumi par vienlaicīgu Samsca un citu tādu hiponatriēmijas ārstēšanas līdzekļu kā hipertonska nātrija hlorīda šķīdums, iekšķīgi lietojami nātrija preparāti un zāļu, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā, lietošanu. Tādas zāles ar lielu nātrija saturu kā putojošie analgētiskie preparāti un atsevišķi nātriju saturoši dispepsijas ārstēšanas līdzekļi arī var palielināt nātrija koncentrāciju serumā. Samsca vienlaicīga lietošana ar citiem hiponatriēmijas ārstēšanas līdzekļiem vai citām zālēm, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā, var izraisīt lielāku risku strauji palielināt nātrija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu), un tāpēc tā nav ieteicama sākotnējās ārstēšanas laikā vai citiem pacientiem ar ļoti zemu sākuma nātrija koncentrāciju serumā, kad strauja korekcija var rādīt osmotiskas demielinizācijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz tolvaptāna farmakokinētiku

CYP3A4 inhibitori

Pēc spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas tolvaptāna plazmas koncentrācija palielinājās, līdz pat 5,4 reizēm palielinoties laika-koncentrācijas līknes (AUC). Vienlaicīgi lietojot tolvaptānu un CYP3A4 inhibitorus (piem., ketokonazolu, makrolīdu antibiotikas, diltiazēmu), jāievēro piesardzība. Vienlaicīgi lietojot tolvaptānu un greipfrūtu sulu, tolvaptāna iedarbība pastiprinājās 1,8 reizes. Pacienti, kuri lieto tolvaptānu, nedrīkst lietot greipfrūtu sulu.

CYP3A4 induktori

Pēc CYP3A4 induktoru lietošanas tolvaptāna koncentrācija plazmā samazinājās par līdz pat 87 % (AUC). Vienlaicīgi lietojot tolvaptānu un CYP3A4 induktorus (piem., rifampicīnu, barbiturātus un asinszāli), jāievēro piesardzība.

Tolvaptāna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

CYP3A4 substrāti

Veseliem cilvēkiem CYP3A4 substrāts tolvaptāns neietekmē citu CYP3A4 substrātu (piem., varfarīna vai amiodarona) koncentrāciju plazmā. Tolvaptāns paaugstināja lovastatīna koncentrāciju plazmā 1,3 reizes līdz 1,5 reizes. Tomēr šim pieaugumam nav klīniskas nozīmes; tas liecina, ka tolvaptāns var palielināt CYP3A4 substrātu iedarbību.

Transportieru substrāti

P-glikoproteīna substrāti

In vitro pētījumi liecina, ka tolvaptāns ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un konkurējošais inhibitors. Digoksīna līdzsvara koncentrācija paaugstinājās (maksimālā novērotā koncentrācija plazmā [$C_{\max}$] - 1,3 reizes un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes attiecībā uz devu intervāliem [AUC_t] - 1,2 reizes), lietojot to vienlaicīgi ar vairākām tolvaptāna 60 mg reizi dienā devām. Tādēļ, uzsākot tolvaptāna lietošanu pacientiem, kuri lieto digoksīnu vai citus P-gp substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, dabigatrāna eteksilātu), jāievēro piesardzība un nepieciešama kontrole, lai novērstu pārmērīgu iedarbību.

BCRP un OCT1

Tolvaptāna (90 mg) vienlaicīga lietošana ar BCRP substrātu rosuvastatīnu (5 mg) paaugstināja rosuvastatīna $C_{\max}$ un AUC_t par attiecīgi 54 % un 69 %. Ja BCRP substrāti (piemēram, sulfasalazīns) tiek lietoti vienlaicīgi ar tolvaptānu, pacienti jāārstē, ievērojot piesardzību, un jāizvērtē, vai šīs zāles nerada pārmērīgu iedarbību.

Ja OCT1 substrāti (piemēram, metformīns) tiek lietoti vienlaicīgi ar tolvaptānu, pacienti jāārstē, ievērojot piesardzību, un jāizvērtē, vai šīs zāles nerada pārmērīgu iedarbību.

Diurētiskie līdzekļi

Kaut arī nav vērojama sinerģiska vai papildinoša iedarbība, lietojot tolvaptānu vienlaicīgi ar cīlpas un tiazīdu diurētiķiem, katras klases preparāts potenciāli var izraisīt smagu dehidratāciju, kas ir nieru disfunkcijas riska faktors. Ja novēro dehidratāciju, jāveic attiecīgi pasākumi, kas var ietvert nepieciešamību pārtraukt tolvaptāna lietošanu vai samazināt tolvaptāna un/vai diurētiskā līdzekļa devu, palielināt šķidruma uzņemšanu, novērtēt un novērst citus potenciālus nieru disfunkcijas vai dehidratācijas cēloņus.

Vienlaicīga lietošana ar vazopresīna analogiem

Papildus nieru akvarētiskām efektam tolvaptāns var bloķēt asinsvadu vazopresīna V2 receptorus, kas saistīti ar koagulācijas faktoru atbrīvošanu (piemēram, fon Villebranda faktora) no endotēlija šūnām. Tāpēc tādu vazopresīna analoģu kā desmopresīna iedarbība var būt vājināta pacientiem, kas lieto šos analogus asiņošanas novēršanai vai kontrolei vienlaicīgi ar tolvaptānu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tolvaptāna lietošanu grūtniecēm grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skat. apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Samsca ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvajā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tolvaptāns izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par tolvaptāna izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Samsca lietošana ir kontrindicēta barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Samsca neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka reizēm var rasties reibonis, astēnija vai ģībonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tolvaptāna nevēlamo blakusparādību profils, ārstējot SIADH, izveidots, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datu bāzi, kurā iekļauti 3 294 pacienti, kuri ārstēšanā saņēmuši tolvaptānu, un šis profils atbilst aktīvās vielas farmakoloģijai. Slāpes, sausuma sajūta mutē un polakiūrija ir nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk un kuru attīstība ir farmakodinamiski pamatota, un tās attīstās aptuveni 18 %, 9 % un 6 % pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums klīniskajos pētījumos ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņoto nevēlamo blakusparādību biežumu nav iespējams noteikt, jo informācija par tām ir iegūta no spontāniem ziņojumiem. Tāpēc šo nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts kā “nav zināms”.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi				anafilaktiskais šoks, ģeneralizēti izsitumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi		polidipsija, dehidratācija, hiperkaliēmija, hiperglikēmija, hipoglikēmija ¹ , hipernatriēmija ¹ , hiperurikēmija ¹ , samazināta apetīte		
Nervu sistēmas traucējumi		ģībonis ¹ , galvassāpes ¹ , reibonis ¹	disgeizija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		ortostatiskā hipotensija		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	aizcietējumi, caureja ¹ , sausuma sajūta mutē		
Ādas un zemādas audu bojājumi		ekhimoze, nieze	niezoši izsitumi ¹	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		polakiūrija, poliūrija	nieru mazspēja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	slāpes	astēnija, drudzis, savārgums ¹		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				aknu darbības traucējumi ² , akūta aknu mazspēja ³
Izmeklējumi		asins klātbūtne urīnā ¹ , paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹ , paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹ , paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs	paaugstināts bilirubīna līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹	paaugstināts transamināžu līmenis ²
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	strauja hiponatriēmijas korekcija, kas reizēm izraisa neiroloģiskus simptomus			

¹ konstatēta klīniskajos pētījumos, kuros tika pētītas citas indikācijas

² pēcreģistrācijas periodā veiktā drošuma pētījumā par SIADH izraisītu hiponatriēmiju

³ konstatēts pēcreģistrācijas periodā, lietojot tolvaptānu ADNP ārstēšanai. Bija nepieciešama aknu transplantācija.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Strauja hiponatriēmijas korekcija

Pēcreģistrācijas periodā veiktā tolvaptāna lietošanas drošuma pētījumā, ārstējot SIADH sekundāri izraisītu hiponatriēmiju (tai skaitā procentuāli lielam daudzumam onkoloģisku pacientu [it īpaši sīksūnu plaušu vēža pacientu]), pacientiem ar zemu sākotnējo nātrija koncentrāciju serumā, kā arī pacientiem, kuri vienlaikus lietoja diurētiskos līdzekļus un/vai nātrija hlorīda šķīdumu, biežāk nekā klīniskajos pētījumos tika konstatēta strauja hiponatriēmijas korekcija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos veseli brīvprātīgie labi panesa vienreizējas devas līdz 480 mg, kā arī multiplas devas – devas līdz 300 mg dienā, ko lietoja 5 dienas. Tolvaptāna intoksikācijas novēršanai nav īpaša antidota. Akūtas pārdozēšanas pazīmes un simptomi var būt saistīti ar pārmērīgi stipru farmakoloģisko iedarbību: nātrija koncentrācijas palielināšanās serumā, poliūrija, slāpes un dehidratācija/hipovolēmija (masīva un ilgstoša akvarēze).

Pacienti ar aizdomām par tolvaptāna pārdozēšanu ieteicams novērtēt organisma stāvokļa galvenos rādītājus, elektrolītu koncentrāciju, EKG un šķidruma tilpuma stāvokli. Jāturpina atbilstoša ūdens zuduma un/vai elektrolītu aizvietošana, līdz notiek ūdens izvades samazināšanās. Dialīze var izrādīties neefektīva tolvaptāna izvadē, jo tā spēcīgi piesaista cilvēka plazmas olbaltumvielas (> 98 %).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: diurētiķi, vazopresīna antagonisti, ATK kods C03XA01

Darbības mehānisms

Tolvaptāns ir vazopresīna V2 receptoru antagonists, kas specifiski bloķē arginīnu saturošā vazopresīna (AVP) piesaistīšanos V2 receptoriem nefrona distālajā daļā. Tolvaptāna afinitāte pret cilvēka V2 receptoriem ir 1,8 reizes lielāka nekā dabīgajam AVP.

Veseliem pieaugušajiem, iekšķīgi lietojot 7,5 mg līdz 120 mg tolvaptāna devas, 2 stundu laikā pēc lietošanas būtiski palielinājās izdalītā urīna daudzums. Pēc vienreizēju 7,5 mg līdz 60 mg devu iekšķīgas lietošanas 24 stundu urīna tilpums palielinājās atkarībā no devas un diennaktī bija robežās no 3 līdz 9 litriem. Visu devu gadījumos izvadītā urīna daudzums atgriezās sākotnējā stāvoklī pēc 24 stundām. Lietojot vienreizējas 60 mg līdz 480 mg devas, 0 līdz 12 stundu laikā neatkarīgi no lietotās devas tika izvadīti vidēji 7 litri. Ievērojami augstākas tolvaptāna devas rada ilgstošāku atbildes reakciju, neietekmējot ekskrēcijas apjomu, jo efektīvas tolvaptāna koncentrācijas saglabājas ilgāku laika periodu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hiponatriēmija

2 pivotālos, dubultaklos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos 424 pacienti ar euvolēmisku vai hipervolēmisku hiponatriēmiju (nātrija koncentrācija serumā < 135 mEq/l), ko izraisījuši dažādi iemesli (sirds mazspēja, aknu ciroze, SIADH u.c.), 30 dienas saņēma vai nu tolvaptānu (n = 216), vai placebo (n = 208), izmantotā sākotnējā deva bija 15 mg dienā. Devu varēja palielināt līdz 30 mg dienā un 60 mg dienā atkarībā no atbildes reakcijas, izmantojot 3 dienu devas titrēšanas shēmu. Vidējā nātrija koncentrācija serumā pētījuma sākumā bija 129 mEq/l (diapazons no 114 mEq/l līdz 136 mEq/l).

Šo pētījumu primārais mērķa kritērijs bija vidējās dienas nātrija seruma koncentrācijas AUC izmaiņas, salīdzinot sākotnējo stāvokli ar 4. dienu un sākotnējo stāvokli ar 30. dienu. Tolvaptāns bija efektīvāks nekā placebo (p < 0,0001), veicot abu periodu analīzi abos pētījumos. Šo iedarbību novēroja visiem pacientiem – smagu traucējumu (nātrija koncentrācija serumā: < 130 mEq/l) un vieglu traucējumu (nātrija koncentrācija serumā: 130 mEq/l līdz <135 mEq/l) apakšgrupās, kā arī visu etioloģisko slimību (piem., sirds mazspējas, cirozes, SIADH u.c.) apakšgrupās. 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas nātrija koncentrācijas samazinājās līdz līmenim, kādu konstatēja ar placebo ārstētajiem pacientiem.

Pēc 3 dienu ārstēšanas abu pētījumu datu apvienotajā analīzē tika konstatēts, ka nātrija koncentrācija serumā pacientiem tolvaptāna grupā normalizējās 5 reizes vairāk nekā placebo grupā (49 % pret

11 %). Šī iedarbība saglabājās līdz 30. dienai, kad normāla koncentrācija joprojām saglabājās vairāk pacientiem tolvaptāna grupā nekā placebo grupā (60 % pret 27 %). Šādas atbildes reakcijas pacientiem novēroja neatkarīgi no slimības, kas izraisīja hiponatriēmiju. Pašu pacientu veiktā veselības stāvokļa novērtējuma rezultāti, izmantojot anketu *SF-12 Health Survey* psihiskā stāvokļa vērtējumam, parādīja statistiski ticamu un klīniski būtisku uzlabošanos tolvaptāna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu.

Tolvaptāna ilgstošas drošuma un efektivitātes dati tika vērtēti klīniskajā pētījumā, kura ilgums nepārsniedza 106 nedēļas; tajā piedalījās pacienti (jebkādas etioloģijas), kuri iepriekš bija pabeiguši vienu no pivotāliem hiponatriēmijas pētījumiem. Kopumā 111 pacienti uzsāka ārstēšanu ar tolvaptānu atklātā pētījuma pagarinājumā, neņemot vērā viņu iepriekšējo randomizācijas grupu. Nātrija koncentrācija serumā uzlabojās jau pirmajā dienā pēc devas lietošanas, un šī uzlabošanās ārstēšanas grupās saglabājās līdz 106. nedēļai. Pārtraucot ārstēšanu, nātrija koncentrācija serumā samazinājās līdz rādītājiem, kas aptuveni atbilda sākotnējiem rādītājiem, neskatoties uz standarta terapijas atsākšanu.

Randomizētā (1:1:1), dubultmaskētā ievadpētījumā, kurā piedalījās 30 pacienti, kam bija SIADH izraisīta hiponatriēmija, tika novērtēta tolvaptāna farmakodinamika pēc vienreizējas 3,75 mg, 7,5 mg un 15 mg devas lietošanas. Rezultāti bija ļoti atšķirīgi, un starp dažādo devu lietotāju grupām bija vērojama būtiska pārklāšanās; izmaiņām nebija būtiskas korelācijas ar tolvaptāna iedarbību. Vidējās maksimālās nātrija koncentrācijas serumā izmaiņas bija vislielākās pēc 15 mg devas lietošanas (7,9 mmol/l), bet vidējās maksimālās izmaiņas bija vislielākās, lietojot 7,5 mg devu (6,0 mmol/l). Individuālā maksimālā nātrija koncentrācijas serumā palielināšanās negatīvi korelēja ar šķidrumu līdzsvaru; vidējās šķidrumu līdzsvara izmaiņas liecināja par no devas atkarīgu samazināšanos. Lietojot 15 mg devu, urīna tilpuma un urīna ekskrecijas kumulatīvo rādītāju vidējās izmaiņas attiecībā pret sākotnējiem rādītājiem bija 2 reizes lielākas nekā tad, ja tika lietota 7,5 mg un 3,75 mg deva (šajos gadījumos atbildes reakcijas bija līdzīgas).

Sirds mazspēja

EVEREST (Vazopresīna antagonista efektivitātes pētījums sirds mazspējas gadījumos, izmantojot tolvaptānu (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) bija ilgstoša iznākuma, dubultakls, kontrolēts klīniskais pētījums pacientiem, kuri hospitalizēti ar SM pasliktināšanos un tilpuma pārslodzes pazīmēm un simptomiem. Ilgstoša iznākuma pētījumā kopumā 2 072 pacienti saņēma 30 mg tolvaptānu un standarta aprūpi (SA) un 2 061 pacients saņēma placebo un SA. Pētījuma primārie mērķa kritēriji bija salīdzināt tolvaptāna un SA un placebo un SA ietekmi uz laiku līdz mirstībai, ko izraisa jebkāds iemesls, un ietekmi uz laiku līdz pirmajai kardiovaskulāra (KV) iemesla izraisītai mirstībai vai hospitalizācijai SM dēļ. Ārstēšana ar tolvaptānu neizraisīja statistiski ticamu, nedz labvēlīgu, nedz arī nelabvēlīgu iedarbību uz vispārējo dzīvildzi un kombinēto mērķa kritēriju – KV mirstību vai hospitalizāciju SM dēļ, kā arī nenodrošināja pārliecinošus klīniskā ieguvuma pierādījumus.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Samsca vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās atšķaidījuma izraisītai hiponatriēmijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas tolvaptāns strauji uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot aptuveni 2 stundas pēc devas lietošanas. Tolvaptāna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 56 %. Lietojot kopā ar augsta tauku satura uzturu, maksimālā koncentrācija palielinās 1,4 reizes, nemainoties AUC un izvadītā urīna daudzumam. Pēc vienreizējām, iekšķīgi lietotām devām ≥ 300 mg maksimālās plazmas koncentrācijas līkne veidoja plato, iespējams, absorbcijas piesātinājuma dēļ.

Izkliede

Tolvaptāns atgriezeniski piesaistās (98 %) plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Tolvaptāns intensīvi metabolizējas aknās. Neizmainītā veidā ar urīnu izdalās mazāk nekā 1 % aktīvās vielas.

In vitro pētījumi liecina, ka tolvaptāns vai tā oksobutira metabolīts var inhibēt transporta olbaltumvielas OATP1B1, OAT3, BCRP un OCT1. Rosuvastatīna (OATP1B1 substrāta) vai furosemīda (OAT3 substrāta) lietošana veselām pētāmajām personām ar paaugstinātu oksobutirskābes metabolīta (OATP1B1 un OAT3 inhibitora) koncentrāciju plazmā nozīmīgi nemainīja rosvastatīna vai furosemīda farmakokinētiku. Skatīt 4.5. apakšpunktu.

Eliminācija

Terminālās fāzes eliminācijas pusperiods ir apmēram 8 stundas, un tolvaptāna līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc pirmās devas.

Veicot izmēģinājumus ar radioaktīvi iezīmētu tolvaptānu, 40 % no radioaktīvās vielas tika konstatēta urīnā un 59 % – fēcēs; 32 % no fēcēs konstatētās radioaktīvās vielas veidoja neizmainīts tolvaptāns. Plazmā atrodas tikai neliels tolvaptāna daudzums (3 %).

Linearitāte

Devu diapazonā no 7,5 mg līdz 60 mg tolvaptānam piemīt lineāra farmakokinētika.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Vecums

Vecums būtiski neietekmē tolvaptāna klīrensu.

Aknu darbības traucējumi

Vieglu vai vidēji smagu aknu darbības traucējumu (A un B klases pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmi uz tolvaptāna farmakokinētiku pētīja 87 pacientiem ar dažādas etioloģijas aknu slimībām. Devu diapazonā no 5 mg līdz 60 mg nenovēroja klīniski būtiskas klīrensa izmaiņas. Pieejama ļoti ierobežota informācija par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Veicot populācijas farmakokinētiskās analīzes pacientiem ar aknu tūsku, pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un nelieliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) tolvaptāna AUC bija 3,1 reizi un 2,3 augstāks nekā veselīgiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Veicot farmakokinētiskās analīzes sirds mazspējas pacientiem, tolvaptāna koncentrācijas pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [C_{cr}] 50 ml/min līdz 80 ml/min) vai vidēji smagiem (C_{cr} 20 ml/min līdz 50 ml/min) nieru darbības traucējumiem būtiski neatšķīrās no tolvaptāna koncentrācijām pacientiem ar normālu nieru funkciju (C_{cr} 80 ml/min līdz 150 ml/min). Tolvaptāna drošība un efektivitāte pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 10 ml/min nav noskaidrota un tādējādi ir nezināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Truši, kam tika dota deva 1 000 mg/kg dienā (saskaņā ar AUC rādītājiem 3,9 reizes pārsniedz 60 mg devas iedarbību cilvēkiem), novēroja teratogenitāti. Teratogēna iedarbība netika novērota trušiem, izmantojot devu 300 mg/kg/dienā (saskaņā ar AUC rādītājiem līdz 1,9 reizēm pārsniedz

60 mg devas iedarbību cilvēkam). Peri- un post-natālajos ar žurkām veiktajos pētījumos tika novērota novēlota osifikācijas un samazināta mazuļu ķermeņa masa, izmantojot lielu devu – 1 000 mg/kg/dienā. Divos fertilitātes pētījumos žurkām tika noteikta iedarbība uz vecāku paaudzi (samazināts uztura patēriņš un ķermeņa masas pieaugums, siekalošanās), taču tolvaptāns neietekmēja tēviņu reproduktīvo funkciju un augļa attīstību. Mātītēm abos pētījumos tika novēroti neparasti estrālie cikli. Maksimālā deva, kurā nebija konstatējama kaitējoša ietekme uz mātīšu reproduktīvo sistēmu (100 mg/kg dienā), bija deva, kas saskaņā ar AUC rādītājiem apmēram 6,7 reizes pārsniedz 60 mg devas iedarbību cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kukurūzas ciete
Hidroksipropilceluloze
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze
Indigokarmīna alumīnija laka (E 132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Samsca 7,5 mg tabletes
5 gadi

Samsca 15 mg tabletes un Samsca 30 mg tabletes
4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Samsca 7.5 mg tabletes
10 tabletes PP/Al blisteris
30 tabletes PP/Al blisteris
10 × 1 tablete PVH/Al perforēti dozējamu vienību blisteri
30 × 1 tablete PVH/Al perforēti dozējamu vienību blisteri

Samsca 15 mg tabletes un Samsca 30 mg tabletes
10 × 1 tablete PVH/Al perforēti dozējamu vienību blisteri
30 × 1 tablete PVH/Al perforēti dozējamu vienību blisteri

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Samsca 7,5 mg tabletes

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

Samsca 15 mg tabletes

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

Samsca 30 mg tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 03. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 19. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Samsca 7,5 mg tabletes
tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 7,5 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

10 tabletes

30 tabletes

10 × 1 tablete

30 × 1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

samsca 7,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI UN PERFORĒTIE VIENAS DEVAS BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Samsca 7,5 mg tabletes
tolvaptan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Samsca 15 mg tabletes
tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

10 × 1 tablete
30 × 1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

samsca 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PERFORĒTIE VIENAS DEVAS BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Samsca 15 mg tabletes
tolvaptan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Samsca 30 mg tabletes
tolvaptan

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 30 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

10 × 1 tablete

30 × 1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

samsca 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PERFORĒTIE VIENAS DEVAS BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Samsca 30 mg tabletes
tolvaptan

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Samsca 7,5 mg tabletes

Samsca 15 mg tabletes

Samsca 30 mg tabletes

Tolvaptan

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Samsca un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Samsca lietošanas
3. Kā lietot Samsca
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Samsca
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Samsca un kādam nolūkam to lieto

Samsca satur tolvaptānu kā aktīvo vielu un pieder zāļu grupai, ko sauc par vazopresīna antagonistiem. Vazopresīns ir hormons, kas palīdz novērst ķermeņa ūdens zudumus, samazinot urīna daudzumu. Antagonists nozīmē, ka zāles neļauj vazopresīnam ietekmēt ūdens aizturi organismā. Tas, savukārt izraisa ūdens apjoma samazināšanos organismā, pastiprinot urīna veidošanos, un rezultātā palielina nātrija līmeni vai koncentrāciju asinīs.

Samsca izmanto zemas nātrija koncentrācijas serumā ārstēšanai pieaugušajiem. Jums šīs zāles ir izrakstītas tāpēc, ka Jums ir pazemināts nātrija līmenis asinīs, un tāpēc Jūs slimojat ar slimību, ko sauc par antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindromu (SIADH), kad nieres aiztur pārāk daudz ūdens. Šī slimība izraisa neadekvātu hormona vazopresīna ražošanu, līdz ar ko nātrija līmenis asinīs kļūst ļoti zems (hiponatriēmija). Tas var izraisīt uzmanības koncentrācijas un atmiņas traucējumus vai līdzsvara traucējumus.

2. Kas Jums jāzina pirms Samsca lietošanas

Nelietojiet Samsca šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret tolvaptānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai ja Jums ir alerģija pret benzazepīnu vai benzazepīna atvasinājumiem (piem., benazeprilu, konivaptānu, fenoldopama mesilātu vai mirtazapīnu);
- ja Jums nedarbojas nieres (neizdalās urīns);
- ja Jūs slimojat ar slimību, kas palielina sāls daudzumu organismā (hipernatriēmiju);
- ja Jūs slimojat ar slimību, kuras gadījumā ir ļoti mazs asins tilpums;
- ja Jūs nespējat sajūst slāpes;
- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Samsca lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs nespējat iedzert ūdeni pietiekamā daudzumā vai nespējat uzņemt pietiekamu daudzumu šķidrumu;
- ja Jums ir urinācijas traucējumi vai palielināta prostata;
- ja Jūs slimojat ar aknu slimību;
- ja Jums agrāk ir bijusi alerģiska reakcija pret benzazepīnu, tolvaptānu vai citiem benzazepīna atvasinājumiem (piem., benazeprilu, konivaptānu, fenoldopama mesilātu vai mirtazapīnu) vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (skatīt 6. punktu);
- ja Jums ir nieru slimība, ko sauc par autosomāli dominantu nieru policistozi (ADNP);
- ja Jums ir diabēts.

Nepieciešamība iedzert ūdeni pietiekamā daudzumā

Samsca izraisa ūdens zudumus, jo tas pastiprina urīna veidošanos. Šis šķidrumu zudums var izraisīt nevēlamas blakusparādības, t.i., sausuma sajūtu mutē un slāpes vai pat tādas smagākas blakusparādības kā nieru darbības traucējumus (skatīt 4. punktu). Tādējādi ir svarīgi nodrošināt pieeju ūdenim, kā arī, sajūtot slāpes, jāspēj iedzert pietiekams daudzums ūdens.

Bērni un pusaudži

Samsca nav piemērots bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un Samsca

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Šo zāļu iedarbību var pastiprināt tālāk norādītās zāles:

- ketokonazols (pret sēnīšu izraisītām infekcijām);
- makrolīdu grupas antibiotiskie līdzekļi;
- diltiazems (zāles augsta asinsspiediena un sāpju krūškurvī ārstēšanai);
- citas zāles, kas palielina sāļu daudzumu asinīs vai satur lielu daudzumu sāls.

Šo zāļu iedarbību var pavājināt tālāk norādītās zāles:

- barbiturāti (lieto epilepsijas/lēkmju un dažu miega traucējumu ārstēšanai);
- rifampicīns (pret tuberkulozi);
- asinszāle, augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Šīs zāles var pastiprināt tālāk norādīto zāļu iedarbību:

- digoksīns (lieto neregulāras sirdsdarbības un sirds mazspējas ārstēšanai);
- dabigatrāna eteksilāts (lieto asiņu šķidrināšanai);
- metformīns (lieto cukura diabēta ārstēšanai);
- sulfasalazīns (lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta ārstēšanai).

Šīs zāles var pavājināt tālāk norādīto zāļu iedarbību:

- desmopresīns (lieto asins recēšanas faktora palielināšanai).

Iespējams, ka Jūs tik un tā varēsiet lietot šīs zāles kopā ar Samsca. Jūsu ārsts izlems, kāda terapija ir Jums piemērota.

Samsca kopā ar uzturu

Lietojot Samsca, nedzeriet greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Šo zāļu lietošanas laikā ir jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ir maz iespējams, ka Samsca nelabvēlīgi ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču Samsca reizēm var izraisīt reiboni, vārgumu vai īslaicīgu samaņas zudumu.

Samsca satur laktozi.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Samsca

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Ārstēšanu ar Samsca jāuzsāk stacionārā.
- Ārstējot zemu nātrija koncentrāciju (hiponatriēmiju), ārsts sākotnēji Jums liks lietot 15 mg un pēc tam nolūkā panākt vēlamo nātrija koncentrāciju serumā, iespējams, palielinās devu līdz maksimāli 60 mg. Lai kontrolētu Samsca iedarbību, Jūsu ārsts veiks regulāras asins pārbaudes. Lai panāktu vēlamo nātrija koncentrāciju serumā, Jūsu ārsts dažos gadījumos, iespējams, liks Jums lietot mazāku devu – 7,5 mg.
- Norijiet tableti, to nesakošļājot un uzdzerot glāzi ūdens.
- Lietojiet tabletes vienreiz dienā, ieteicams no rīta kopā ar ēdienu vai bez tā.

Ja esat lietojis Samsca vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, **dzeriet daudz ūdens un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai vietējo slimnīcu.** Neaizmirstiet paņemt līdzī zāļu iepakojumu, lai ir skaidrs, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Samsca

Ja esat aizmirsis lietot zāles, ieņemiet devu tiklīdz atceraties tajā pašā dienā. Ja vienu dienu esat aizmirsis ieņemt tableti, nākamajā dienā lietojiet parasto devu. **NELIETOJIET** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Samsca

Ja Jūs pārtraucat Samsca lietošanu, tas var izraisīt atkārtotu nātrija līmeņa samazināšanos. Tādējādi Jūs varat pārtraukt Samsca lietošanu vienīgi tad, ja konstatējat nevēlamas blakusparādības, kam nepieciešama tūlītēja medicīniska aprūpe (skatīt 4. punktu), vai arī pēc ārsta norādījuma.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, iespējams, Jums nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība. Pārtrauciet Samsca lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, ja Jums:

- ir urinācijas traucējumi;
- parādās sejas, lūpu vai mēles pietūkums, nieze, ģeneralizēti izsitumi vai izteikta sēkšana, vai elpas trūkums (alerģiskas reakcijas simptomi).

Konsultējieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā nogurums, apetītes zudums, nepatīkama sajūta vēdera augšējā labajā pusē, tumšs urīns vai dzelte (ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10)

- slikta dūša;
- slāpes;
- strauja nātrija koncentrācijas palielināšanās.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)

- pārmērīga ūdens dzeršana;
- ūdens zudums;
- augsta nātrija, kālija, kreatinīna, urīnskābes un cukura koncentrācija asinīs;
- pazemināta cukura koncentrācija asinīs;
- samazināta apetīte;
- ģībšana;
- galvassāpes;
- reibonis;
- asinsspiediena pazemināšanās pieceloties;
- aizcietējums;
- caureja;
- sausuma sajūta mutē;
- plankumveida asins izplūdumi ādā;
- nieze;
- biežāka nepieciešamība urinēt vai biežāka urinācija;
- nogurums, vispārējs vājums;
- drudzis;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- asinis urīnā;
- paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija asinīs;
- paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100)

- izmainīta garšas sajūta;
- nieru darbības traucējumi.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- alerģiskas reakcijas (skatīt iepriekš);
- aknu darbības traucējumi;
- akūta aknu mazspēja (AAM);
- paaugstināti aknu enzīmu rādītāji.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Samsca

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc ‘Der.līdz.’ un uz blistera – pēc ‘EXP’. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Samsca satur

- Aktīvā viela ir tolvaptāns.
Samsca 7,5 mg tabletes: katra tablete satur 7,5 mg tolvaptāna.
Samsca 15 mg tabletes: katra tablete satur 15 mg tolvaptāna.
Samsca 30 mg tabletes: katra tablete satur 30 mg tolvaptāna.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, indigokarmīna alumīnija laka (E 132).

Samsca ārējais izskats un iepakojums

Samsca 7,5 mg: zilas, taisnstūrainas, viegli izliektas tabletes (izmēri: 7,7 × 4,35 × 2,5 mm) ar iespaidumu „OTSUKA” un „7.5” vienā pusē.

Samsca 15 mg: zilas, trīsstūrainas, viegli izliektas tabletes (izmēri: 6,58 × 6,2 × 2,7 mm) ar iespaidumu „OTSUKA” un „15” vienā pusē.

Samsca 30 mg: zilas, apaļas, viegli izliektas tabletes (izmēri: Ø8 × 3,0 mm) ar iespaidumu „OTSUKA” un „30” vienā pusē.

Samsca 7,5 mg tabletes pieejamas šādos iepakojumos

10 tabletes PP/Al blisteris

30 tabletes PP/Al blisteris

10 × 1 tablete PVH/Al perforēti dozējamu vienību blisteri

30 × 1 tablete PVH/Al perforēti dozējamu vienību blisteri

Samsca 15 mg un Samsca 30 mg tabletes pieejamas šādos iepakojumos

10 × 1 tablete PVH/Al perforēti dozējamu vienību blisteri

30 × 1 tablete PVH/Al perforēti dozējamu vienību blisteri

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Nīderlande

Ražotājs

Millmount Healthcare Limited

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

Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigi/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

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.
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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.