Samsca 30 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält ca. 70 mg Lactose (als Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Blau, rund, flach-konvex, mit Prägung „OTSUKA“ und „30“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Erwachsenen mit Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Da eine Dosistitrationsphase mit engmaschiger Überwachung des Serumnatriumspiegels und des Volumenstatus notwendig ist (siehe Abschnitt 4.4), muss die Behandlung mit Samsca im Krankenhaus eingeleitet werden.

Dosierung

Die Behandlung mit Tolvaptan muss mit einer Dosis von 15 mg einmal täglich eingeleitet werden. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit auf maximal 60 mg einmal täglich erhöht werden, um den gewünschten Natriumspiegel im Serum zu erreichen. In der Titrationsphase sind die Patienten auf Serumnatrium und Volumenstatus zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Falls sich der Serumnatriumspiegel nicht ausreichend bessert, sind andere Behandlungsoptionen statt Tolvaptan oder zusätzlich zu Tolvaptan in Erwägung zu ziehen. Die Anwendung von Tolvaptan in Kombination mit anderen Optionen kann eine Steigerung des Risikos einer zu raschen Korrektur des Serumnatriumspiegels bewirken (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Bei Patienten mit angemessenem Anstieg des Serumnatriumspiegels sind die Grunderkrankung und der Serumnatriumspiegel regelmäßig zu überwachen, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung mit Tolvaptan bewerten zu können. Bei Hyponatriämie hängt die Behandlungsdauer von der Grunderkrankung und ihrer Behandlung ab. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Tolvaptan andauert, bis die Grunderkrankung angemessen behandelt wurde oder bis die Hyponatriämie kein klinisches Problem mehr darstellt.

Samsca soll nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Tolvaptan ist bei Patienten mit Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Tolvaptan wurde noch nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Population ist nicht ausreichend belegt.

Auf Basis der vorhandenen Daten ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen keine Informationen über Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) vor. Bei diesen Patienten ist die Dosierung vorsichtig zu handhaben und Elektrolytenhaushalt und Volumenstatus sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (Child-Pugh Klassen A und B).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Samsca wird für die pädiatrische Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Anwendung erfolgt vorzugsweise morgens, unabhängig von den Mahlzeiten. Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Anurie
- Volumendepletion
- Hypovolämische Hyponatriämie
- Hypernatriämie
- Patienten ohne Durstgefühl
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dringende Notwendigkeit für eine akute Erhöhung des Serumnatriumwerts

Tolvaptan wurde im Zusammenhang mit einer dringenden Notwendigkeit für eine akute Erhöhung des Serumnatriumwerts noch nicht untersucht. Bei diesen Patienten ist eine alternative Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Zugang zu Wasser

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, wie z.B. Durst, Mundtrockenheit und Dehydration (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollten die Patienten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sein, Wasser in ausreichender Menge zu trinken. Wenn Patienten mit Flüssigkeitsrestriktion mit Tolvaptan behandelt werden, ist extra große Vorsicht geboten, um sicherzustellen, dass die Patienten nicht zu stark dehydrieren.

Dehydration

Während der Einnahme von Tolvaptan sollte der Volumenstatus der Patienten überwacht werden, weil die Behandlung mit Tolvaptan zu schwerer Dehydration, die einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt, führen kann. Wenn Dehydration bemerkt wird, müssen angemessene Maßnahmen ergriffen werden, wie z.B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr.

Harnausflussobstruktion

Der Harnabgang muss sichergestellt sein. Patienten mit partieller Harnausflussbehinderung, beispielsweise Patienten mit Prostatahypertrophie oder Miktionstörungen, weisen ein erhöhtes Risiko für eine akute Retention auf.

Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus soll bei allen Patienten und besonders bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz überwacht werden. Die Verabreichung von Tolvaptan kann zu rasche Anstiege der Serumnatriumspiegel verursachen (≥ 12 mmol/l pro 24 Stunden, siehe unten); deshalb soll die Überwachung des Serumnatriumspiegels bei allen Patienten spätestens 4-6 Stunden nach Einleitung der Behandlung begonnen werden. In den ersten 1-2 Tagen und bis zur Stabilisierung der Tolvaptan- Dosis sollen der Serumnatriumspiegel und der Volumenstatus mindestens alle 6 Stunden überwacht werden.

Zu rasche Korrektur des Serumnatriumspiegels

Bei Patienten mit sehr niedrigen Serumnatrium-Ausgangsspiegeln kann ein erhöhtes Risiko für eine zu schnelle Korrektur des Serumnatriumspiegels bestehen.

Eine zu rasche Korrektur von Hyponatriämie (Anstieg ≥ 12 mmol/l/24 Stunden) kann zu osmotischer Demyelinisierung und so zu Dysarthrie, Mutismus, Dysphagie, Lethargie, affektiven Veränderungen, spastischer Quadriparese, Krampfanfällen, Koma oder Tod führen. Deshalb sollen die Patienten nach Einleitung der Behandlung engmaschig auf Serumnatrium und Volumenstatus überwacht werden (siehe oben).

Zur Minimierung des Risikos einer zu raschen Hyponatriämie-Korrektur soll der Serumnatriumspiegel weniger als 10-12 mmol/l/24 Stunden bzw. weniger als 18 mmol/l/48 Stunden ansteigen. Deshalb gelten in der frühen Behandlungsphase strengere vorbeugende Grenzwerte.

Wenn die Natriumkorrektur 6 mmol/l in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung bzw. 8 mmol/l in den ersten 6-12 Stunden übersteigt, ist die Möglichkeit einer zu raschen Natriumkorrektur in Erwägung zu ziehen. Der Serumnatriumspiegel dieser Patienten soll häufiger überwacht werden und die Verabreichung einer hypotonischen Flüssigkeit wird empfohlen. Wenn der Serumnatriumspiegel ≥ 12 mmol/l innerhalb von 24 Stunden oder ≥ 18 mmol/l innerhalb von 48 Stunden ansteigt, ist die Behandlung mit Tolvaptan zu unterbrechen oder zu beenden und anschließend ist eine hypotonische Flüssigkeit zu verabreichen.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Demyelinisierungssyndrome, z. B. Hypoxie, Alkoholismus oder Fehlernährung, kann die angemessene Natriumkorrekturrate geringer sein als bei Patienten ohne Risikofaktoren; diese Patienten sollen sehr sorgfältig behandelt werden.

Bei Patienten, die vor Einleitung der Behandlung mit Samsca eine andere Hyponatriämie-Therapie oder Arzneimittel erhielten, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen (siehe Abschnitt 4.5), sollte Samsca sehr vorsichtig kontrolliert werden. Das Risiko für eine zu schnelle Korrektur der Serumnatriumspiegel in den ersten 1-2 Behandlungstagen kann bei diesen Patienten aufgrund von potentiellen additiven Wirkungen erhöht sein.

Es wird nicht empfohlen, Samsca während der Einleitung der Behandlung oder bei anderen Patienten mit sehr niedrigen Serumnatrium-Ausgangsspiegeln gleichzeitig mit anderen Hyponatriämie- Behandlungen und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetiker mit erhöhter Blutzuckerkonzentration (z. B. über 300 mg/dl) können Pseudohyponatriämie zeigen. Dieser Zustand ist vor und während der Behandlung mit Tolvaptan auszuschließen.

Tolvaptan kann Hyperglykämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Diabetikern, die mit Tolvaptan behandelt werden, vorsichtige Behandlung erforderlich. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes Typ II zu.

Hepatotoxizität

Eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung wurde in klinischen Studien beobachtet, in denen die Langzeitanwendung von Tolvaptan bei einer anderen potenziellen Indikation (autosomale dominante polyzystische Nierenerkrankung) in höheren Dosierungen als für die zugelassene Indikation untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.8).
In diesen klinischen Studien wurden bei 3 mit Tolvaptan behandelten Patienten klinisch signifikante Anstiege (mehr als das 3fache der Obergrenze des Normalbereichs) von Serum- Alaninaminotransferase (ALT) und klinisch signifikante Anstiege (mehr als das 2fache der Obergrenze des Normalbereichs) von Serum-Gesamtbilirubin beobachtet. Darüber hinaus wurde bei mit Tolvaptan behandelten Patienten eine erhöhte Inzidenz von signifikanten Anstiegen von ALT [4,4% (42/958)] im Vergleich zu Placebo [1,0% (5/484)] beobachtet. Ein Anstieg (>3xObergrenze des Normalbereichs) von Aspartataminotransferase (AST) im Serum wurde bei 3,1% (30/958) Patienten unter Tolvaptan und bei 0,8% (4/484) Patienten unter Placebo beobachtet. Die meisten auffälligen Leberenzymwerte wurden in den ersten 18 Behandlungsmonaten beobachtet. Die Anstiege gingen nach Absetzen von Tolvaptan allmählich zurück. Diese Befunde können ein Hinweis darauf sein, dass Tolvaptan das Potential zur Auslösung einer irreversiblen und potentiell tödlichen Leberschädigung hat.
Bei Patienten, die mit Tolvaptan behandelt werden und über Symptome klagen, die auf eine Leberschädigung hinweisen könnten, wie beispielsweise Müdigkeit, Anorexie, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Ikterus, sollten unverzüglich Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine Leberschädigung soll Tolvaptan sofort abgesetzt werden, eine angemessene Behandlung eingeleitet werden und Untersuchungen zur Bestimmung der wahrscheinlichen Ursache durchgeführt werden. Die Behandlung mit Tolvaptan darf bei den Patienten erst wieder eingeleitet werden, wenn definitiv feststeht, dass die Ursache für die beobachtete Leberschädigung nicht mit der Behandlung mit Tolvaptan in Zusammenhang steht.

Anaphylaxie

Nach der Markteinführung wurden nach der Verabreichung von Samsca sehr seltene Fälle von Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischem Schock und generalisiertem Hautausschlag) berichtet. Die Patienten müssen während der Behandlung sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Samsca sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Lactose- und Galactoseintoleranz

Samsca enthält Lactose als sonstigen Bestandteil. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Hyponatriämie-Therapien und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen

Aus kontrollierten Studien mit gleichzeitiger Verabreichung von Samsca und anderen Hyponatriämie- Therapien, wie z. B. hypertone Kochsalzlösung, orale Natriumformulierungen und Arzneimittel, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, liegen keine Erfahrungen vor.
Arzneimittel mit einem hohen Natriumgehalt, wie z. B. analgetische Brausepräparate und bestimmte natriumhaltige Mittel gegen Verdauungsstörungen können ebenfalls die Natriumkonzentration im Serum erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Samsca mit anderen Hyponatriämie-Therapien oder anderen Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, kann das Risiko für eine zu rasche Korrektur des Serumnatriumspiegels erhöhen (siehe Abschnitt 4.4) und wird daher nicht empfohlen während der Einleitung der Behandlung oder bei anderen Patienten mit sehr niedrigen Serumnatrium-Ausgangsspiegeln, bei denen eine rasche Korrektur ein Risiko für osmotische Demyelinisierung darstellen kann (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4-Hemmer

Die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan stiegen nach Verabreichung von starken CYP3A4- Hemmern um das bis zu 5,4-fache der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (AUC) an. Bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Ketoconazol, Makrolid-Antibiotika, Diltiazem) und Tolvaptan ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).
Die gleichzeitige Verabreichung von Grapefruitsaft und Tolvaptan erhöhte die Exposition gegenüber Tolvaptan um das 1,8-fache. Patienten, die mit Tolvaptan behandelt werden, sollten auf Grapefruitsaft verzichten.

CYP3A4-Induktoren

Die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan wurden nach Verabreichung von CYP3A4-Induktoren um bis zu 87% (AUC) verringert. Bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Barbiturate) und Tolvaptan ist Vorsicht geboten.

CYP3A4-Substrate

Bei gesunden Probanden hatte Tolvaptan, ein CYP3A4-Substrat, keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen einiger anderer CYP3A4-Substrate (z. B. Warfarin oder Amiodaron). Tolvaptan erhöhte die Plasmaspiegel von Lovastatin um das 1,3- bis 1,5-fache. Obwohl dieser Anstieg keine klinische Relevanz hat, weist

er darauf hin, dass Tolvaptan die Exposition gegenüber CYP3A4- Substraten potentiell erhöhen kann.

Diuretika

Obwohl die gleichzeitige Anwendung von Tolvaptan mit Schleifen- und Thiaziddiuretika keine synergistische oder additive Wirkung zu haben scheint, kann jede Arzneimittelklasse potentiell zu schwerer Dehydration führen, was einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt. Bei Hinweisen auf Dehydration oder Nierenfunktionsstörung sind angemessene Maßnahmen zu ergreifen, wie z.B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und/oder der Diuretika, Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr, Untersuchung und Behandlung anderer möglicher Ursachen von Nierenfunktionsstörung oder Dehydration.

Digoxin

Die Steady-state-Konzentrationen von Digoxin waren bei gleichzeitiger Verabreichung mit mehreren Tolvaptan-Dosen von 60 mg täglich erhöht (1,3-facher Anstieg der maximal beobachteten Plasmakonzentration [C_{max}] und 1,2-facher Anstieg der Fläche unter der Plasmakonzentrations/Zeitkurve über dem Dosierintervall [AUC_{τ}]). Patienten, die Digoxin erhalten, sollten deshalb bei Behandlung mit Tolvaptan auf übermäßige Digoxin-Wirkungen untersucht werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit Vasopressin-Analoga

Zusätzlich zu seiner aquaretischen Wirkung auf die Nieren kann Tolvaptan vaskuläre Vasopressin-V2- Rezeptoren, die an der Freisetzung von Gerinnungsfaktoren (z.B. Von-Willebrand-Faktor) aus den Endothelzellen beteiligt sind, unterdrücken. Deshalb kann bei Patienten, die solche Analoga zur Prävention oder Kontrolle von Blutungen erhalten, bei gleichzeitiger Verabreichung mit Tolvaptan die Wirkung von Vasopressin-Analoga, wie Desmopressin, abgeschwächt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tolvaptan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Samsca darf in der Schwangerschaft nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tolvaptan eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolvaptan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Tolvaptan in die Muttermilch übergeht.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Samsca ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Zwei Fertilitätsstudien an Ratten zeigten Auswirkungen auf die Elterngeneration (reduzierte Nahrungsaufnahme und reduzierte Zunahme des Körpergewichts, Speichelfluss), aber Tolvaptan beeinträchtigte weder die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen Tieren, noch wurden Auswirkungen auf die Föten festgestellt. Bei weiblichen Tieren wurden in beiden Studien abnormale Östruszyklen beobachtet.

Der NOAEL-Wert (*No Oberserved Adverse Effect Leve*l - höchste Dosis, bei der noch keine schädliche Wirkung beobachtet wurde) für Auswirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Tieren (100 mg/kg/Tag) betrug etwa das 16-fache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf mg/m2.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Samsca hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Lenken eines Fahrzeugs oder bei der Bedienung von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel, Asthenie oder Synkope auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan beruht auf einer klinischen Studien-Datenbank mit 3294 mit Tolvaptan behandelten Patienten und entspricht der Pharmakologie des Wirkstoffs. Die pharmakodynamisch vorhersagbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durst, Mundtrockenheit und Pollakiurie. Sie treten bei ca. 18 %, 9 % bzw. 6 % der Patienten auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen entsprechen sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	***Häufigkeit***			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, generalisierter Hautaus-

				schlag
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Polydipsie, Dehydration, Hyperkaliämie, Hyperglykämie, verminderter Appetit		
Erkrankungen des Nervensystems			Dysgeusie	
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation, Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ecchymosis, Pruritus		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakiurie, Polyurie	Nierenfunktionsstörung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Durst	Asthenie, Pyrexie		
Untersuchungen		Erhöhte Blutkreatininwerte		
Chirurgische und medizinische Eingriffe		Rasche Hyponatriämie- Korrektur, die manchmal zu neurologischen Symptomen führt		

In klinischen Studien, in denen andere Indikationen untersucht wurden, wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:
Häufig: erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Werte von Aspartataminotransferase (siehe Abschnitt 4.4), Hypernatriämie, Hypoglykämie, Hyperurikämie, Synkope, Schwindel, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Diarrhö, Blut im Urin.
Gelegentlich: erhöhte Bilirubinwerte (siehe Abschnitt 4.4), pruritischer Hautausschlag.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 480 mg und mehrfache Dosen bis zu 300 mg pro Tag für 5 Tage wurden in klinischen Studien an gesunden Probanden gut vertragen.
Die orale mediane letale Dosis (LD_{50}) von Tolvaptan bei Ratten und Hunden ist > 2.000 mg/kg. Bei Ratten und Hunden wurde nach Verabreichung von oralen Einzeldosen von 2.000 mg/kg (maximal mögliche Dosis) keine Mortalität beobachtet. Eine orale Einzeldosis von 2.000 mg/kg war bei Mäusen tödlich und die Toxizitätssymptome der betroffenen Mäuse umfassten verminderte lokomotorische Aktivität, schwankenden Gang, Tremor und Hypothermie.
Übermäßige und verlängerte Aquaresis (freie Wasser-Clearance) ist zu erwarten. Es muss eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme beibehalten werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Vasopressin-Antagonisten,
ATC-Code: C03XA01
Tolvaptan ist ein selektiver Vasopressin-V_2-Rezeptor-Antagonist mit einer größeren Affinität für den V_2-Rezeptor als natives Arginin-Vasopressin. Bei oraler Verabreichung verursachen 15 bis 60 mg Dosen Tolvaptan eine Zunahme der Harnausscheidung, die zu erhöhter Aquaresis, verringerter Osmolalität des Urins und erhöhten Serumnatriumkonzentrationen führt. Die Ausscheidung von Natrium und Kalium mit dem Harn

ist nicht signifikant beeinträchtigt. Tolvaptan-Metaboliten scheinen bei klinischen Konzentrationen am Menschen keine relevante pharmakologische Aktivität zu haben.
Die orale Verabreichung von Tolvaptan in Dosen von 15 bis 120 mg verursachte eine signifikante Zunahme der Harnausscheidung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung. Die Zunahme des 24-Stunden-Urinvolumens war dosisabhängig. Nach oralen Einzeldosen von 15 bis 60 mg kehrten die Harnausscheidungsraten nach 24 Stunden wieder auf die Ausgangswerte zurück. Im Mittel wurden während 0 bis 12 Stunden unabhängig von der Dosis ca. 7 Liter ausgeschieden. Wesentlich höhere Dosen von Tolvaptan erzeugen anhaltendere Reaktionen ohne Beeinflussung der Ausscheidungsmenge, weil aktive Konzentrationen von Tolvaptan über längere Zeit vorliegen.

Hyponatriämie

In 2 pivotalen, placebo-kontrollierten, klinischen Doppelblindstudien wurden insgesamt 424 Patienten mit euvolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie (Serumnatrium < 135 mÄq/l) aufgrund verschiedener Grundursachen (Herzinsuffizienz [HI], Leberzirrhose, SIADH und andere) 30 Tage mit Tolvaptan (n=216) oder Placebo (n=208) in einer Anfangsdosis von 15 mg/Tag behandelt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Ansprechen unter Verwendung eines 3-Tage-Titrationsschemas auf 30 und 60 mg/Tag erhöht werden. Die mittlere Serumnatriumkonzentration bei Aufnahme in die Studie betrug 129 mÄq/l (Bereich 114 - 136).
Der primäre Endpunkt für diese Studien war die durchschnittliche tägliche AUC für die Veränderung der Serumnatriumkonzentration von der Ausgangswerterhebung bis Tag 4 und von der Ausgangswerterhebung bis Tag 30. Tolvaptan war Placebo in beiden Studien bei beiden Zeiträumen überlegen (p<0,0001). Diese Wirkung zeigte sich bei allen Patienten, in den Untergruppen mit schwerer (Serumnatrium: < 130 mÄq/l) und leichter (Serumnatrium: 130 - < 135 mÄq/l) Erkrankung und in den Untergruppen aller Krankheitsätiologien (z. B. Herzinsuffizienz, Zirrhose, SIADH/andere). Sieben Tage nach Abbruch der Behandlung fielen die Natriumwerte auf die Spiegel der mit Placebo behandelten Patienten.
Nach 3-tägiger Behandlung ergab die gepoolte Auswertung der beiden Studien, dass sich bei fünf Mal so viel Tolvaptan-Patienten die Serumnatriumkonzentrationen normalisierten als bei Placebo-Patienten (49 % vs. 11 %). Diese Wirkung setzte sich bis Tag 30 fort, an dem mehr Tolvaptan-Patienten als Placebo-Patienten noch immer normale Konzentrationen aufwiesen (60 % vs. 27 %). Diese Reaktionen zeigten sich bei den Patienten unabhängig von der Grunderkrankung. Die Ergebnisse des selbst beurteilten Gesundheitszustands mit dem SF-12 Health Survey für mentale Scores zeigten statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen für Tolvaptan im Vergleich zu Placebo.
Die Daten zur Langzeitsicherheit und –wirksamkeit von Tolvaptan wurden bis zu 106 Wochen in einer klinischen Studie an Patienten (jede Ätiologie) beurteilt, die zuvor eine der pivotalen Hyponatriämie- Studien abgeschlossen hatten. Insgesamt begannen 111 Patienten in einer offenen Verlängerungsstudie mit der Behandlung mit Tolvaptan, unabhängig von ihrer vorherigen Randomisierung.
Verbesserungen der Serumnatriumkonzentrationen zeigten sich schon am ersten Tag nach Verabreichung der Dosis und hielten in Untersuchungen während der Behandlung bis Woche 106 an. Bei Abbruch der Behandlung sanken die Serumnatriumkonzentrationen ungefähr auf die Ausgangswerte, trotz Wiederherstellung der Standardtherapie.

Klinische Daten aus Studien an anderen Patientenpopulationen

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan- Outcome-Studie mit Tolvaptan zur Untersuchung der Wirksamkeit von Vasopressin-Antagonismus bei Herzinsuffizienz) war eine kontrollierte klinische Doppelblindstudie zur Untersuchung des Langzeitresultats an Patienten, die wegen schlimmer werdender Herzinsuffizienz und Zeichen und Symptomen einer Volumenüberlastung im Krankenhaus behandelt wurden. In der Studie zur Untersuchung des Langzeitergebnisses erhielten insgesamt 2072 Patienten 30 mg Tolvaptan mit Standardversorgung (SV) und 2061 erhielten Placebo mit SV. Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirkungen von Tolvaptan + SV mit Placebo + SV auf die Zeit bis zur Mortalität jeder Ursache und auf die Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärer (CV) Mortalität oder stationärer Aufnahme wegen Herzinsuffizienz. Die Behandlung mit Tolvaptan hatte weder günstige noch ungünstige statistisch signifikante Wirkungen auf das Gesamtüberleben oder den kombinierten Endpunkt von CV-Mortalität oder stationärer Aufnahme wegen Herzinsuffizienz und erbrachte keine überzeugenden Belege für einen klinisch relevanten Vorteil.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Samsca in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Verdünnungshyponatriämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach oraler Verabreichung wird Tolvaptan schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen ca. 2 Stunden nach Verabreichung erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolvaptan beträgt ca. 56 %. Die gleichzeitige Verabreichung mit Nahrung hat keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen. Nach oralen Einzeldosen von ≥300 mg scheinen die Spitzenplasmakonzentrationen ein Plateau zu erreichen, das möglicherweise auf eine Sättigung der Absorption zurückzuführen ist. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 8Stunden und Steady-State-Konzentrationen von Tolvaptan werden nach der ersten Dosis er-

reicht. Tolvaptan bindet reversibel (98 %) an Plasmaproteine.

Biotransformation und Elimination

Tolvaptan wird umfangreich von der Leber verstoffwechselt. Weniger als 1 % des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Versuche mit radioaktiv markiertem Tolvaptan zeigten, dass 40 % der Radioaktivität im Urin wiedergefunden wurde, während 59 % in den Fäzes gefunden wurden, wo unverändertes Tolvaptan 32% der Radioaktivität ausmachte. Tolvaptan ist nur eine untergeordnete Komponente im Plasma (3 %).

Linearität

Tolvaptan weist lineare Pharmakokinetik für Dosen von 15 bis 60 mg auf.

Pharmakokinetik in speziellen Gruppen

Die Clearance von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst.

Die Wirkung einer leicht oder mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh Klassen A und B) auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan wurde an 87 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedenen Ursprungs untersucht. Für Dosen im Bereich von 5 bis 60 mg wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Clearance beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) liegen nur in sehr begrenztem Umfang Informationen vor.

In einer Analyse zur Gruppenpharmakokinetik bei Patienten mit Leberödem waren die AUC-Werte von Tolvaptan bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh Klasse C) und leichter oder mäßiger (Child- Pugh Klasse A und B) Leberinsuffizienz 3,1 bzw. 2,3 Mal so hoch wie bei gesunden Personen.

In einer Analyse zur Gruppenpharmakokinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterschieden sich die Konzentrationen von Tolvaptan bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance [C_{cr}] 50 bis 80 ml/min) oder mittelschwerer (C_{cr} 20 bis 50 ml/min) Niereninsuffizienz nicht signifikant von den Konzentrationen von Tolvaptan bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (C_{cr} 80 bis 150 ml/min). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tolvaptan bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <10 ml wurde noch nicht untersucht und ist daher unbekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Kaninchen, die 1.000 mg/kg/Tag (die 15-fache Exposition gegenüber der Richtdosis für den Menschen auf AUC-Basis) erhielten, wurde Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen wurden bei 300 mg/kg/Tag (ungefähr die 2,5- bis 5,3-fache Richtdosis für den Menschen auf AUC-Basis) keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

In einer peri- und postnatalen Studie an Ratten wurden bei der hohen Dosis von 1.000 mg/kg/Tag verzögerte Ossifikation und verringertes Körpergewicht der Jungtiere beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Hyprolose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Indigokarmin (E 132), Aluminiumlack

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 x 1 Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/Aluminium.
30 x 1 Tablette in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/Aluminium.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd
Gallions, Wexham Springs
Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer
EU/1/09/539/003-004
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
3. August 2009
10. Stand der Information
Juni 2014
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.