

20/05/2013

Information til læger og andet sundhedspersonale om den potentielle risiko for leverskade med *Samsca*® (*Tolvaptan*)

Kære læge og andet sundhedspersonale

Dette brev sendes i overensstemmelse med European Medicines Agency (EMA) med henblik på at underrette dig om den potentielle risiko for leverskade med *Samsca*® (*tolvaptan*)

Resumé

- Lægemiddelinduceret leverskade er observeret i kliniske studier, der undersøgte en anden potentiel indikation (autosomal dominant polycystisk nyresygdom), ved langvarig anvendelse af tolvaptan ved højere doser end for den godkendte indikation.
- I EU er *Samsca*® kun godkendt til behandling af voksne patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion).
- Risikoen for forhøjede leverfunktionsprøver kan ikke udelukkes i den godkendte indikation, og produktresuméet for *Samsca*® er blevet opdateret med information vedrørende den potentielle risiko for leverskade og håndteringen af patienter, der rapporterer symptomer og tegn på leverskade. En kopi af det opdaterede produktresumé med nye fremhævede oplysninger er vedlagt dette brev.
- Der bør straks tages leverfunktionsprøver hos patienter i behandling med tolvaptan, som rapporterer symptomer, der kan være tegn på leverskade, inklusive træthed, anoreksi, ubehag i øverste højre del af abdomen, mørk urin eller gulsot. Hvis der er mistanke om leverskade, skal tolvaptan omgående seponeres, passende behandling initieres og undersøgelser iværksættes for at bestemme den mulige årsag. Tolvaptanbehandling bør ikke genstartes, medmindre det kan fastlægges med sikkerhed, at årsagen til den observerede leverskade ikke har relation til tolvaptan-behandlingen.
- Produktresuméet for *Samsca*® er blevet opdateret med information vedrørende den potentielle risiko for leverskade og håndteringen af patienter, der rapporterer symptomer og tegn på leverskade.

Yderligere information om sikkerhedsproblemet

- I et stort, dobbeltblindet, 3-årigt, placebokontrolleret studie (TEMPO 3:4)¹ hos ca. 1.400 patienter med autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD) og dets open-label forlængelsesstudie udviklede 3 patienter behandlet med tolvaptan signifikante (>3 x den øvre normalgrænse [ULN]) stigninger i serumalaninaminotransferase (ALAT) med samtidige klinisk signifikante (>2x ULN) stigninger i total-serum-bilirubin. Alle 3 patienter fik det bedre efter seponering af behandling. Et eksternt leverekspertpanel vurderede, at disse 3 tilfælde sandsynligvis eller højst sandsynligvis var forårsaget af tolvaptan. Disse

fund indikerer, at tolvaptan muligvis kan forårsage irreversibel og potentiel dødelig leverskade.

- Tolvaptan var desuden associeret med en øget forekomst sammenlignet med placebo af signifikante (større end 3 x ULN) stigninger i ALAT. Specifikt udviste 4,4% (42/958) af ADPKD-patienter på tolvaptan og 1,0% (5/484) af patienter på placebo stigninger, der var større end 3 x ULN af ALAT. Der blev observeret en stigning (>3 x ULN) i serumaspartataminotransferase (ASAT) hos 3,1% (30/958) af patienterne på tolvaptan og hos 0,8% (4/484) af patienterne på placebo. De fleste af leverenzymforstyrrelserne blev observeret i løbet af de første 18 måneder af behandlingen. Stigningerne svandt gradvist efter seponering af tolvaptan.
- I ADPKD-studierne var den maksimale daglige administrerede tolvaptan-dosis (90 mg om morgenen og 30 mg om eftermiddagen) højere end den maksimale daglige dosis på 60 mg godkendt til behandling af hyponatriæmi med Samsca® (tolvaptan).
- I andre kliniske studier med tolvaptan, inklusive studier, der understøttede den godkendte indikation, er der ikke observeret en øget forekomst af leverskade i forhold til placebo^{2,3}.
Disse data er imidlertid ikke tilstrækkelige til at udelukke muligheden for, at patienter, der får tolvaptan for dens indikerede anvendelse til behandling af hyponatriæmi sekundært til SIADH, har en højere potentiel risiko for leverskade.
- Samsca® (tolvaptan) er ikke godkendt til behandling af ADPKD.

Indberetning af mistænkte bivirkninger ved anvendelse af Samsca® (tolvaptan)

Som en påmindelse, er det nødvendigt at indberette alle mistænkte bivirkninger til Sundhedsstyrelsen (i henhold til det nationale rapporteringssystem), Axel Heides Gade, DK-2300 København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk, på telefon 44 88 97 57 eller E-mail: sst@sst.dk.

Kontaktoplysninger

Yderligere oplysninger om Samsca® fås ved at kontakte Otsuka på tlf.+44 (0) 1895 207100.

Venlig hilsen



Dr Giuseppe Di Benedetto, MD PhD
Senior Vice President
Medical Affairs and Compliance
Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd



Pia Essen
Medical Director Nordic
Otsuka Pharma Scandinavia AB



Otsuka-people creating new products for better health worldwide

1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; the TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2012 Nov 3. [Epub ahead of print]
2. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16;355(20):2099-112. Epub 2006 Nov 14.
3. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):705-12. Epub 2010 Feb 25.