

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Samsca 7,5 mg Tabletten  
Samsca 15 mg Tabletten  
Samsca 30 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Samsca 7,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 7,5 mg Tolvaptan.  
*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*  
51 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

### Samsca 15 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.  
*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*  
35 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

### Samsca 30 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.  
*Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung*  
70 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

### Samsca 7,5 mg Tabletten

Blaue, rechteckige, flach-konvexe Tabletten mit den Abmessungen  $7,7 \times 4,35 \times 2,5$  mm, mit Prägung „OTSUKA“ und „7.5“ auf einer Seite.

### Samsca 15 mg Tabletten

Blaue, dreieckige, flach-konvexe, Tabletten mit den Abmessungen  $6,58 \times 6,2 \times 2,7$  mm mit Prägung „OTSUKA“ und „15“ auf einer Seite.

### Samsca 30 mg Tabletten

Blaue, runde, flach-konvexe, Tabletten mit den Abmessungen  $\text{Ø}8 \times 3,0$  mm mit Prägung „OTSUKA“ und „30“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Samsca wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Da eine Dosistitrationphase 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.

Bei Patienten für die ein Risiko für eine zu rasche Korrektur des Natriumspiegels besteht, z. B. Patienten, die an onkologischen Vorerkrankungen leiden, die sehr niedrige Ausgangs-Natriumspiegel aufweisen, Diuretika einnehmen oder ergänzende Natriumpräparate einnehmen, sollte eine Dosierung von 7,5 mg in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

## Besondere Patientengruppen

### *Eingeschränkte 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.

### *Eingeschränkte 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*

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 oder gegen Benzazepin oder Benzazepin-Derivate (siehe Abschnitt 4.4).

- 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 muss eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

##### Zugang zu Wasser

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, wie z.B. Durst, Mundtrockenheit und Dehydration (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen 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 muss 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 muss bei allen Patienten und besonders bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz überwacht werden. Die Verabreichung von Tolvaptan kann zu rasche Anstiege der Serumnatriumspiegel verursachen ( $\geq 12$  mmol/l pro 24 Stunden, siehe unten); deshalb muss 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 müssen 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  $\geq 12$  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 müssen 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  $\geq 12$  mmol/l innerhalb von 24 Stunden oder  $\geq 18$  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.

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), müssen sehr vorsichtig behandelt 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.

#### Idiosynkratische Hepatotoxizität

Eine durch Tolvaptan induzierte Leberschädigung wurde in klinischen Studien beobachtet, in denen die Langzeitanwendung von Tolvaptan bei einer anderen Indikation (autosomale dominante polyzystische Nierenerkrankung [ADPKD]) in höheren Dosierungen als für die zugelassene Indikation untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurde bei der Behandlung von ADPKD mit Tolvaptan über akutes Leberversagen berichtet, das eine Lebertransplantation nötig machte (siehe Abschnitt 4.8).

In diesen klinischen Studien wurden bei 3 mit Tolvaptan behandelten Patienten klinisch signifikante Anstiege (mehr als das 3-fache der Obergrenze des Normalbereichs) von Serum-Alaninaminotransferase (ALT) und klinisch signifikante Anstiege (mehr als das 2-fache 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 ( $>3$ x Obergrenze 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.

In einer nach der Zulassung durchgeführten Studie zur Sicherheit von Tolvaptan bei Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH wurden mehrere Fälle von Lebererkrankungen und erhöhten Transaminasewerten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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, müssen unverzüglich Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine Leberschädigung muss 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 Tolvaptan sehr seltene Fälle von Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischem Schock und generalisiertem Ausschlag) berichtet. Während der Behandlung müssen Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, die nachweislich überempfindlich auf Benzazepine oder Benzazepin-Derivate (z. B. Benazepril, Conivaptan, Fenoldopam-Mesylat oder Mirtazapin) reagieren, kann das Risiko bestehen, dass sie überempfindlich auf Tolvaptan reagieren (siehe Abschnitt 4.3 Kontraindikationen).

Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Tolvaptan sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Da Überempfindlichkeit eine Gegenanzeige ist (siehe Abschnitt 4.3), darf die Behandlung nach einer anaphylaktischen Reaktion oder anderen schweren allergischen Reaktionen nicht wieder aufgenommen 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 Natriumchloridlösung, 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. Eine gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Barbiturate) und Tolvaptan muss vorsichtig erfolgen.

#### 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 Dehydratation führen, was einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt. Bei Hinweisen auf Dehydratation 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 Dehydratation.

#### 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 [ $AUC_t$ ]). 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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung 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 ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tolvaptan eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolvaptan in die Muttermilch übergeht.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tolvaptan in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Samsca ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

### **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 Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel, Asthenie oder Synkope auftreten können.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan bei SIADH beruht auf einer klinischen Studien-Datenbank mit 3.294 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 aus klinischen Studien entsprechen sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  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.

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als "nicht bekannt" bezeichnet.

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, Generalisierter Hautausschlag
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Polydipsie, Dehydration, Hyperkaliämie, Hyperglykämie, Hypoglykämie <sup>1</sup> , Hypernatriämie <sup>1</sup> , Hyperurikämie <sup>1</sup> , verminderter Appetit		
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope <sup>1</sup> , Kopfschmerzen <sup>1</sup> , Schwindelgefühl <sup>1</sup>	Dysgeusie	



Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation, Diarrhoe <sup>1</sup> , Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ecchymosis, Pruritus	Juckender Ausschlag <sup>1</sup>	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakiurie, Polyurie	Nierenfunktionsstörung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Durst	Asthenie, Pyrexie, Unwohlsein <sup>1</sup>		
Leber- und Gallenerkrankungen				Erkrankungen der Leber <sup>2</sup> , Akutes Leberversagen <sup>3</sup>
Untersuchungen		Blut im Urin nachweisbar <sup>1</sup> , Alaninaminotransferase erhöht (siehe Abschnitt 4.4) <sup>1</sup> , Aspartataminotransferase erhöht (siehe Abschnitt 4.4) <sup>1</sup> , Kreatinin im Blut erhöht	Bilirubin erhöht (siehe Abschnitt 4.4) <sup>1</sup>	Transaminasen erhöht <sup>2</sup>
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Rasche Hyponatriämie-Korrektur, die manchmal zu neurologischen Symptomen führt			

<sup>1</sup> in klinischen Studien, in denen andere Indikationen untersucht wurden beobachtet.

<sup>2</sup> aus einer nach der Zulassung durchgeführten Studie zur Sicherheit bei Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH.

<sup>3</sup> nach Markteinführung von Tolvaptan bei der Behandlung von ADPKD beobachtet. Lebertransplantation war notwendig.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Rasche Korrektur der Hyponatriämie*

Bei einer großen Zahl von Patienten mit Tumoren (insbesondere kleinzelligem Bronchialkarzinom), Patienten mit niedrigem Ausgangs-Serumnatriumspiegel sowie Patienten, die gleichzeitig Diuretika und/oder eine Natriumchloridlösung anwendeten, war die in einer nach der Zulassung durchgeführten Studie zur Sicherheit von Tolvaptan bei Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH beobachtete Inzidenz einer raschen Korrektur der Hyponatriämie höher als in klinischen Studien.

### 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 in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **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. Es gibt kein spezielles Gegenmittel für eine Vergiftung mit Tolvaptan. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzeichen und Symptome einer akuten Überdosis denen einer übermäßigen pharmakologischen Wirkung entsprechen: Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, Polyurie, Durst und Dehydratation/Hypovolämie (ausgeprägte und anhaltende Aquarese).

Bei Patienten, die vermutlich eine Tolvaptan-Überdosis genommen haben, wird eine Untersuchung der Vitalzeichen, Elektrolytkonzentrationen, des Flüssigkeitsstatus und ein EKG empfohlen. Bis zum Abklingen der Wasserdiurese (Aquarese) müssen Wasser und/oder Elektrolyte ausreichend zugeführt werden. Eine Dialyse zur Beseitigung von Tolvaptan ist aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität an menschliches Plasmaprotein (> 98 %) möglicherweise nicht wirksam.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Vasopressin-Antagonisten, ATC-Code: C03XA01

#### Wirkmechanismus

Tolvaptan ist ein selektiver Vasopressin-Antagonist, der speziell die Bindung von Arginin-Vasopressin (AVP) an die V2-Rezeptoren der distalen Bereiche des Nephrons blockiert. Die Affinität von Tolvaptan für den humanen V2-Rezeptor ist 1,8-mal größer als die von nativem AVP.

Bei gesunden erwachsenen Probanden verursachte die orale Verabreichung von Tolvaptan in Dosen von 7,5 bis 120 mg eine Zunahme der Harnauscheidung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung. Nach oralen Einzeldosen von 7,5 bis 60 mg erhöhte sich das 24-Stunden-Urinvolumen dosisabhängig, mit Tagesvolumen im Bereich von 3 bis 9 Litern. Die Urin-Ausscheidungsraten kehrten bei allen Dosen nach 24 Stunden auf die Ausgangswerte zurück. Bei Einzeldosen von 60 mg bis 480 mg wurden im Mittel 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.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### *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-Titrationschemas 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 Ausgangswertenerhebung bis Tag 4 und von der Ausgangswertenerhebung 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:  $< 130 \text{ mÄq/l}$ ) und leichter (Serumnatrium:  $130 - < 135 \text{ mÄq/l}$ ) 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.

In einer randomisierten (1:1:1), doppelblinden Pilotstudie mit 30 Patienten mit Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH wurde die Pharmakodynamik von Tolvaptan nach Einzeldosen von 3,75, 7,5 und 15 mg untersucht. Die Ergebnisse waren äußerst variabel, wobei es zu großen Überlappungen zwischen den Dosisgruppen kam. Die Änderungen wiesen keine signifikante Korrelation mit der Tolvaptan-Exposition auf. Die mittleren maximalen Änderungen des Serumnatriumspiegels waren nach der Dosis von 15 mg (7,9 mmol/l) am höchsten, mediane maximale Änderungen waren jedoch bei der Dosis von 7,5 mg (6,0 mmol/l) am höchsten. Die jeweiligen maximalen Anstiege des Serumnatriumspiegels korrelierten negativ mit dem Flüssigkeitsgleichgewicht. Mittlere Änderungen im Flüssigkeitsgleichgewicht zeigten eine dosisabhängige Senkung. Im Vergleich zum Ausgangswert waren die mittleren Änderungen des Sammelurinolumens und der Urinausscheidungsraten unter der 15-mg-Dosis 2-mal höher als unter den 7,5- und 15-mg-Dosen, welche beide zu einem ähnlichen Ansprechen führten.

#### *Herzinsuffizienz*

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

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 einer Dosis von 60 mg mit einer fettreichen Mahlzeit erhöht die Spitzenkonzentrationen auf das 1,4-fache, ohne dass es dabei zu Änderungen in der AUC oder der Urinausscheidung kommt. Nach oralen Einzeldosen von  $\geq 300$  mg scheinen die Spitzenplasmakonzentrationen ein Plateau zu erreichen, das möglicherweise auf eine Sättigung der Absorption zurückzuführen ist.

## Verteilung

Tolvaptan bindet reversibel (98 %) an Plasmaproteine.

## Biotransformation

Tolvaptan wird umfangreich von der Leber verstoffwechselt. Weniger als 1 % des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

## Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 8 Stunden, und die Steady-state-Konzentrationen von Tolvaptan werden nach der ersten Dosis erreicht.

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 7,5 bis 60 mg auf.

## Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

### *Alter*

Die Clearance von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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 (bis zum 15-fachen der Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 60 mg, basierend auf der AUC) erhielten, wurde Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen wurden bei 300 mg/kg/Tag (bis zum 5-fachen der Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 60 mg, basierend auf der AUC) 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.

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 anomale Östruszyklen beobachtet.

Der NOAEL-Wert (*No Observed Adverse Effect Level*, höchste Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) für Auswirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Tieren (100 mg/kg/Tag) betrug etwa das 8-fache der Tagesgesamtdosis von 60 mg/Tag basierend auf mg/m<sup>2</sup>.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke  
Hyprolose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Mikrokristalline Cellulose  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Samsca 7,5 mg Tabletten  
5 Jahre

Samsca 15 mg Tabletten und Samsca 30 mg Tabletten  
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

Samsca 7,5 mg Tabletten  
Blisterpackung aus PP/Al  
Perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/Al

Samsca 15 mg Tabletten und Samsca 30 mg Tabletten  
Perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/Al

### Packungsgrößen

10 × 1 Tablette

30 × 1 Tablette

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 Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

#### Samsca 7,5 mg Tabletten

EU/1/09/539/005 (10 × 1 Tablette)

EU/1/09/539/006 (30 × 1 Tablette)

EU/1/09/539/007 (10 × 1 Tablette)

EU/1/09/539/008 (30 × 1 Tablette)

#### Samsca 15 mg Tabletten

EU/1/09/539/001 (10 × 1 Tablette)

EU/1/09/539/002 (30 × 1 Tablette)

#### Samsca 30 mg Tabletten

EU/1/09/539/003 (10 × 1 Tablette)

EU/1/09/539/004 (30 × 1 Tablette)

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. August 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juni 2014

### **10. STAND DER INFORMATION**

{MM.JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Units 2-7,  
Wye Valley Business Park,  
Brecon Road,  
Hay-on-Wye  
Hereford, HR3 5PG  
Vereinigtes Königreich

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Samsca 7,5 mg Tabletten  
Tolvaptan

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 7,5 mg Tolvaptan.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 × 1 Tablette  
30 × 1 Tablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Samsca 7,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Samsca 7,5 mg Tabletten  
Tolvaptan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

UMKARTON

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Samsca 15 mg Tabletten  
Tolvaptan

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose.  
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

10 × 1 Tablette  
30 × 1 Tablette

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Samsca 15 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Samsca 15 mg Tabletten  
Tolvaptan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Samsca 30 mg Tabletten  
Tolvaptan

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.  
Siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 × 1 Tablette  
30 × 1 Tablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Samsca 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Samsca 30 mg Tabletten  
Tolvaptan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Samsca 7,5 mg Tabletten**  
**Samsca 15 mg Tabletten**  
**Samsca 30 mg Tabletten**  
Tolvaptan

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Samsca und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Samsca beachten?
3. Wie ist Samsca einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Samsca aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Samsca und wofür wird es angewendet?

Samsca, das den Wirkstoff Tolvaptan enthält, gehört zur Arzneimittelklasse der sogenannten Vasopressin-Antagonisten. Vasopressin ist ein Hormon, das durch Reduzierung der Urinausscheidung zur Verhinderung des Verlusts von Wasser aus dem Körper beiträgt. Antagonist bedeutet, dass es verhindert, dass Vasopressin seine Wirkung auf die Wasserzurückhaltung ausübt. Dies führt zu einer Verringerung der Wassermenge im Körper durch Erhöhung der Urinproduktion und somit zu einer Erhöhung des Natriumspiegels bzw. der Natriumkonzentration im Blut.

Samsca wird zu Behandlung von niedrigen Natriumkonzentrationen bei Erwachsenen angewendet. Dieses Arzneimittel wurde Ihnen verschrieben, weil Sie aufgrund einer Krankheit, die als „Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons“ (SIADH) bezeichnet wird und bei der die Nieren zu viel Wasser zurückhalten, an einem erniedrigten Natriumspiegel im Blut leiden. Diese Krankheit führt zu einer inadäquaten Produktion des Hormons Vasopressin, was dazu geführt hat, dass die Natriumkonzentrationen in Ihrem Blut zu niedrig sind (Hyponatriämie). Das kann zu Konzentrations- und Gedächtnisstörungen oder Gleichgewichtsstörungen führen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Samsca beachten?

**Samsca darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tolvaptan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind, oder wenn Sie allergisch gegen Benzazepin oder Benzazepin-Derivate (z. B. Benazepril, Conivaptan, Fenoldopam-Mesyilat oder Mirtazapin) sind.
- wenn Ihre Nieren nicht richtig arbeiten (keine Urinproduktion).
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die den Salzgehalt in Ihrem Blut erhöht („Hybernatriämie“).
- wenn Sie an einer Erkrankung leiden, die mit einem sehr geringen Blutvolumen verbunden ist.
- wenn Sie nicht bemerken, dass Sie Durst haben.

- wenn Sie schwanger sind.
- wenn Sie stillen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Samsca einnehmen,

- wenn Sie nicht genügend Wasser trinken können oder Ihre Flüssigkeitszufuhr eingeschränkt ist.
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder eine vergrößerte Prostata haben.
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie in der Vergangenheit allergisch auf Benzazepin, Tolvaptan oder andere Benzazepin-Derivate (z. B. Benazepril, Conivaptan, Fenoldopam-Mesyilat oder Mirtazapin) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels reagiert haben.
- wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden, die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) genannt wird.
- wenn Sie Diabetes haben.

### Ausreichende Wasserzufuhr

Samsca verursacht Wasserverlust, weil es die Urinproduktion erhöht. Dieser Wasserverlust kann Nebenwirkungen wie z.B. Mundtrockenheit und Durst oder sogar schwerere Nebenwirkungen wie Nierenprobleme auslösen (siehe Abschnitt 4). Deshalb ist es wichtig, dass Sie Zugang zu Wasser haben und dass Sie ausreichende Mengen trinken können, wenn Sie Durst haben.

### **Kinder und Jugendliche**

Samsca ist nicht für Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren) geeignet.

### **Einnahme von Samsca zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung dieses Arzneimittels verstärken:

- Ketoconazol (gegen Pilzinfektionen),
- Makrolid-Antibiotika,
- Diltiazem (Behandlung von Bluthochdruck und Brustschmerzen),
- andere Mittel, die zu einer Erhöhung der Salzkonzentration in Ihrem Blut führen oder große Salzmengen enthalten.

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung dieses Arzneimittels abschwächen:

- Barbiturate (zur Behandlung von Epilepsie/Krampfanfällen und einigen Schlafstörungen),
- Rifampicin (gegen Tuberkulose).

Dieses Arzneimittel kann die Wirkung der folgenden Arzneimittel verstärken:

- Digoxin (zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag und Herzinsuffizienz).

Dieses Arzneimittel kann die Wirkung der folgenden Arzneimittel abschwächen:

- Desmopressin (zur Erhöhung von Blutgerinnungsfaktoren).

Es kann dennoch sein, dass Sie diese Arzneimittel und Samsca zusammen einnehmen dürfen. Ihr Arzt kann entscheiden, was für Sie geeignet ist.

### **Einnahme von Samsca zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

- Trinken Sie während der Behandlung mit Samsca keinen Grapefruitsaft.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie dürfen dieses Arzneimittel **nicht einnehmen**, wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Während der Anwendung dieses Arzneimittels müssen Sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch Samsca beeinträchtigt werden. Es können jedoch gelegentlich Schwindel oder Schwäche oder kurzzeitige Ohnmacht auftreten.

### **Samsca enthält Lactose**

Bitte nehmen dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist Samsca einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Die Behandlung mit Samsca wird im Krankenhaus eingeleitet.
- Zur Behandlung Ihres niedrigen Natriumspiegels (Hyponatriämie) wird Ihr Arzt mit einer Dosis von 15 mg beginnen und die Dosis dann bis zu einer Höchstdosis von 60 mg erhöhen um den gewünschten Serumnatriumwert zu erreichen. Ihr Arzt wird regelmäßig Ihre Blutwerte untersuchen, um sicherzustellen, dass Samsca wie beabsichtigt wirkt. Um die gewünschten Serumnatriumwerte zu erreichen, kann Ihnen Ihr Arzt, in einigen Fällen, auch eine niedrigere Dosierung von 7,5 mg verschreiben.
- Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit einem Glas Wasser.
- Nehmen Sie die Tabletten einmal täglich, vorzugsweise morgens, mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon ein.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Samsca eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Ihnen verschrieben wurde, **trinken Sie viel Wasser und setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt oder dem nächstgelegenen Krankenhaus in Verbindung**. Nehmen Sie Ihre Arzneimittelpackung mit, damit klar ist, was Sie eingenommen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Samsca vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels vergessen haben, müssen Sie am selben Tag die Dosis einnehmen, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie Ihre Tablette an einem Tag nicht einnehmen, nehmen Sie am nächsten Tag Ihre normale Dosis ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Samsca abbrechen**

Wenn Sie die Einnahme von Samsca abbrechen, kann Ihr Natriumspiegel wieder absinken. Deshalb dürfen Sie die Einnahme von Samsca nur abbrechen, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die sofort ärztlich behandelt werden müssen (siehe Abschnitt 4) oder wenn Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, kann es sein, dass Sie einer dringenden ärztlichen Behandlung bedürfen. Brechen Sie die Einnahme von Samsca ab und setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung oder gehen Sie in das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie:**

- Schwierigkeiten beim Wasserlassen haben.
- Schwellungen im Gesicht, an den Lippen oder der Zunge, Juckreiz, generalisierten Hautausschlag oder starkes Giemen (keuchende Atmung) oder Kurzatmigkeit (Symptome einer allergischen Reaktion) haben.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Symptome wie Müdigkeit, Appetitverlust, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Ikterus (Gelbfärbung von Haut oder Augen) auftreten.

### **Andere Nebenwirkungen**

#### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Durst
- Übelkeit
- Rascher Anstieg des Natriumspiegels.

#### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelte betreffen)**

- Übermäßiger Wasserkonsum
- Wasserverlust
- Hohe Natrium-, Kalium-, Kreatinin-, Harnsäure- und Blutzuckerwerte
- Abnahme des Blutzuckerspiegels
- Appetitmangel
- Ohnmacht
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Niedriger Blutdruck beim Aufstehen
- Verstopfung
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Fleckige Hautblutungen
- Juckreiz
- Verstärkter Harndrang oder häufigeres Wasserlassen
- Müdigkeit, allgemeine Schwäche
- Fieber
- Allgemeines Unwohlsein
- Blut im Urin
- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut
- Erhöhte Kreatininwerte im Blut.

#### **Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelte betreffen)**

- Geschmacksveränderung
- Nierenprobleme.

#### **Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Allergische Reaktionen (siehe oben)
- Leberprobleme
- Anstieg der Leberenzymwerte
- Akutes Leberversagen (ALV).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.



Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Samsca aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „EXP“ und angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Samsca enthält**

- Der Wirkstoff ist Tolvaptan.  
Jede Samsca 7,5 mg Tablette enthält 7,5 mg Tolvaptan.  
Jede Samsca 15 mg Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.  
Jede Samsca 30 mg Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Hyprolose, Magnesiumstearat, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132).

### **Wie Samsca aussieht und Inhalt der Packung**

Samsca 7,5 mg: Blaue, rechteckige, flach-konvexe Tabletten mit den Abmessungen 7,7 × 4,35 × 2,5 mm, mit Prägung „OTSUKA“ und „7.5“ auf einer Seite.

Samsca 15 mg: Blaue, dreieckige, flach-konvexe, Tabletten mit den Abmessungen 6,58 × 6,2 × 2,7 mm mit Prägung „OTSUKA“ und „15“ auf einer Seite.

Samsca 30 mg: Blaue, runde, flach-konvexe, Tabletten mit den Abmessungen Ø8 × 3,0 mm mit Prägung „OTSUKA“ und „30“ auf einer Seite.

Eine Packung mit 10 Tabletten enthält 1 Blister mit 10 Tabletten und eine Packung mit 30 Tabletten enthält 3 Blister mit 10 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

AndersonBrecon (UK) Ltd.  
Units 2-7,  
Wye Valley Business Park,  
Brecon Road,  
Hay-on-Wye  
Hereford, HR3 5PG  
Vereinigtes Königreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49691 700 860

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

Otsuka Pharmaceutical S.A  
Tel: +3493 2081 020

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33147 080 000

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd  
Tel: +44 (0)203 747 5300

**Ísland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Sími: +46854 528 660

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46854 528 660

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46854 528 660

**United Kingdom**

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd  
Tel: +44 (0)203 747 5300

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.