



20/05/2013

Mitteilung an medizinische Fachkräfte zum potenziellen Risiko für eine Leberschädigung durch Samsca® (Tolvaptan)

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Sie erhalten dieses Schreiben in Absprache mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), um Sie über das potenzielle Risiko für eine Leberschädigung durch Samsca® (Tolvaptan) zu informieren.

Zusammenfassung

- Eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung wurde in klinischen Studien beobachtet, in denen die Langzeitanwendung von Tolvaptan bei einer anderen potenziellen Indikation (autosomale dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)) in höheren Dosierungen als für die zugelassene Indikation untersucht wurde.
- In der EU ist Samsca® nur zur Behandlung von Erwachsenen mit Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zugelassen.
- Das Risiko für erhöhte Leberfunktionswerte kann in der zugelassenen Indikation nicht ausgeschlossen werden und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Samsca® wurde aktualisiert und enthält jetzt Informationen zu dem potenziellen Risiko für eine Leberschädigung und zur Behandlung von Patienten mit Zeichen und Symptomen einer Leberschädigung. Eine Kopie der aktualisierten Fachinformation, in der die neuen Angaben markiert sind, liegt diesem Schreiben bei.
- 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.
- Die Fachinformation für Samsca® wurde aktualisiert und enthält jetzt Informationen zu dem potenziellen Risiko für eine Leberschädigung und zur Behandlung von Patienten mit Zeichen und Symptomen einer Leberschädigung.

Weitere Informationen über die Sicherheitsbedenken

- In einer großen 3-jährigen placebo-kontrollierten Doppelblindstudie (TEMPO 3:4) ¹ an ca. 1400 Patienten mit autosomaler dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) und deren offener Verlängerungsstudie kam es bei 3 Patienten, die mit Tolvaptan behandelt wurden, zu signifikanten Anstiegen (mehr als das 3-fache der Obergrenze des Normalbereichs [ULN]) von Serum-Alaninaminotransferase (ALT) mit gleichzeitigen klinisch signifikanten Anstiegen (mehr als 2-fache der ULN) der Gesamt-Bilirubinwerte. Nach Absetzen der Behandlung trat bei allen 3 Patienten eine Besserung ein. Ein externes Expertengremium beurteilte den Zusammenhang zwischen diesen 3 Fällen und Tolvaptan als wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich. Diese Befunde weisen darauf hin, dass Tolvaptan das Potenzial zur Auslösung einer irreversiblen und potenziell tödlichen Leberschädigung hat.
- Darüber hinaus stand Tolvaptan mit einer im Vergleich zu Placebo erhöhten Inzidenz von signifikanten Anstiegen (um mehr als das 3-fache der ULN) der ALT-Werte in Zusammenhang. Insbesondere zeigten 4,4% (42/958) der ADPKD-Patienten unter Tolvaptan und 1,0% (5/484) der Patienten unter Placebo ALT-Anstiege um mehr als das 3-fache der ULN. Ein Anstieg (um mehr als das 3-fache der Obergrenze des Normalbereichs) von Aspartataminotransferase (AST) im Serum wurde bei 3,1% (30/958) der Patienten unter Tolvaptan und bei 0,8% (4/484) der Patienten unter Placebo beobachtet. Die meisten auffälligen Leberenzymwerte wurden in den ersten 18 Behandlungsmonaten beobachtet. Die Anstiege gingen nach Absetzen von Tolvaptan allmählich zurück.
- In den ADPKD-Studien war die verabreichte tägliche Gesamtdosis von Tolvaptan (90 mg morgens und 30 mg nachmittags) höher als die tägliche Gesamtdosis von 60 mg, die zur Behandlung von Hyponatriämie mit Samsca® (Tolvaptan) zugelassen ist.
- In anderen klinischen Studien mit Tolvaptan, einschließlich der Studien zur Unterstützung der zugelassenen Indikation, wurde keine gegenüber Placebo erhöhte Inzidenz von Leberschädigungen beobachtet ^{2,3}. Diese **Daten reichen aber nicht aus, um die Möglichkeit auszuschließen, dass bei Patienten, die Tolvaptan für die beabsichtigte Indikation, d.h. zur Behandlung von Hyponatriämie als sekundäre Folge von SIADH erhalten, ein potenziell erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung besteht.**
- **Samsca® (Tolvaptan) ist nicht zur Behandlung von ADPKD zugelassen.**

Meldung von Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelreaktionen im Zusammenhang mit der Anwendung von Samsca® (Tolvaptan)

Bitte melden Sie jegliche Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Fax-Nr. 0228 / 207-5207 oder elektronisch über das Internet an „www.bfarm.de > Pharmakovigilanz > Formulare“.

Jede Art unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Verwendung von Samsca® (Tolvaptan) sollte auch an den pharmazeutischen Unternehmer gemeldet werden:

Otsuka Pharma GmbH
Friedrichstraße 2-6
60323 Frankfurt am Main
Tel.: (069) 17 00 86-0
Fax: (069) 17 00 86-50
E-Mail: opgpv@otsuka.de

Kontaktdaten

Für weitere Informationen zu Samsca® kontaktieren Sie bitte die Otsuka Pharma GmbH unter der Telefonnummer (069) 17 00 86-0.

Mit freundlichen Grüßen



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



Dr med Christian Werner
Medical Director
Otsuka Pharma GmbH

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. [elektronische Veröffentlichung vor Drucklegung]
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.