

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tolvaptan Teva 15 mg tabletter
Tolvaptan Teva 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tolvaptan Teva 15 mg tabletter

Hver tablett inneholder 15 mg tolvaptan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 15 mg tablett inneholder ca. 20 mg laktose (som monohydrat).

Tolvaptan Teva 30 mg tabletter

Hver tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver 30 mg tablett inneholder ca. 41 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Tolvaptan Teva 15 mg tabletter

Hvit til off-white, rund tablett uten drasjering, med hakk og med delestrek på begge sider. Tabletten er merket «A» og «3» på hver sin side av delestreken på den ene siden. Størrelsen er ca. 5,50 mm. Tabletten kan deles i like doser.

Tolvaptan Teva 30 mg tabletter

Hvit til off-white, rund tablett uten drasjering, merket «T5» på den ene siden og glatt på den andre. Størrelsen er ca. 6,80 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tolvaptan Teva er indisert til voksne pasienter for behandling av hyponatremi sekundært til syndromet med uhensiktsmessig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med tolvaptan skal initieres på sykehus, på grunn av behovet for dosetitreringsfase med nøye overvåking av serumnatrium og volumstatus (se pkt. 4.4).

Dosering

Tolvaptan skal initieres med en dose på 15 mg én gang daglig. Dosen kan økes til maksimalt 60 mg én gang daglig avhengig av pasientens toleranse, for å oppnå ønsket nivå av serumnatrium.

En dose på 7,5 mg skal vurderes for pasienter som er utsatt for altfor rask korreksjon av natrium, det vil si pasienter med onkologiske sykdommer, med svært lavt serumnatrium ved baseline, som tar diuretika eller som tar natriumtilskudd (se pkt. 4.4).

Under titrering skal serumnatrium og volumstatus hos pasienter overvåkes (se pkt. 4.4). Ved utilstrekkelig forbedring i serumnatriumnivåer, bør andre behandlingsalternativer vurderes, enten i stedet for eller i tillegg til tolvaptan. Bruk av tolvaptan i kombinasjon med andre behandlingsalternativer kan øke risikoen for altfor rask korrigering av serumnatrium (se pkt. 4.4 og 4.5). For pasienter med hensiktsmessig økning i serumnatrium, skal den underliggende sykdommen og serumnatriumnivåer overvåkes regelmessig for å evaluere videre behov for behandling med tolvaptan. I forbindelse med hyponatremi skal behandlingens varighet avgjøres ut ifra den underliggende sykdommen og behandlingen av den. Behandling med tolvaptan forventes å pågå inntil den underliggende sykdommen er tilstrekkelig behandlet eller inntil hyponatremi ikke lenger er et klinisk problem.

Tolvaptan Teva skal ikke tas med grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Tolvaptan er kontraindisert hos anuriske pasienter (se pkt. 4.3).

Tolvaptan er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nyresvikt. Sikkerhet og effekt hos denne populasjonen har ikke blitt fastslått.

Basert på tilgjengelige data er det ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen informasjon hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Hos disse pasientene skal dosering utføres med forsiktighet, og elektrolytter og volumstatus skal overvåkes (se pkt. 4.4). Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av tolvaptan hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Tolvaptan Teva er ikke anbefalt hos den pediatriske aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Administreres helst om morgenen, uavhengig av måltid. Tabletten skal svelges med et glass vann, uten å tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor benzazepin eller benzazepinderivater (se pkt. 4.4)
- Anuri
- Volumdepleksjon
- Hypovolemisk hyponatremi
- Hypernatremi
- Pasienter som ikke merker tørste

- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Presserende behov for akutt økning av serumnatrium

Tolvaptan er ikke studert i en situasjon der det var presserende behov for akutt økning av serumnatrium. Alternativ behandling bør vurderes for slike pasientene.

Tilgang til vann

Tolvaptan kan føre til bivirkninger forbundet med tap av vann, som tørste, munntørrehet og dehydrering (se pkt. 4.8). Pasienter skal derfor ha tilgang til vann og være i stand til å drikke tilstrekkelige mengder vann. Hvis pasienter med væskerestriksjon behandles med tolvaptan, må det utvises ekstra varsomhet for å sikre at pasienter ikke blir for dehydrerte.

Dehydrering

Volumstatus må overvåkes hos pasienter som tar tolvaptan fordi behandling med tolvaptan kan resultere i alvorlig dehydrering, som utgjør en risikofaktor for nedsatt nyrefunksjon. Hvis pasienten blir dehydrert, må hensiktsmessige tiltak iverksettes, som kan innebære å avbryte behandlingen eller redusere dosen av tolvaptan og øke væskeinntaket.

Urinveisobstruksjon

Utskillelse av urin må sikres. Pasienter med delvis obstruksjon av urinveiene, for eksempel pasienter med prostatahypertrofi eller nedsatt miksjon, har økt risiko for å utvikle akutt retensjon.

Væske- og elektrolyttbalanse

Væske- og elektrolyttstatus må overvåkes hos alle pasienter, spesielt hos de som har nedsatt nyre- og leverfunksjon. Administrasjon av tolvaptan kan føre til for rask økning av serumnatrium (≥ 12 mmol/l/ 24 timer, se nedenfor). Overvåking av serumnatrium hos alle pasienter må derfor begynne senest 4-6 timer etter oppstart av behandling. I de første 1-2 dagene og til tolvaptandosen er stabil, skal serumnatrium og volumstatus overvåkes minst hver 6. time.

For rask korreksjon av serumnatrium

Pasienter som har meget lave konsentrasjoner av serumnatrium ved baseline kan være mer utsatt for altfor rask korrigering av serumnatrium.

For rask korrigering av hyponatremi (stigning på ≥ 12 mmol/l/ 24 timer) kan forårsake osmotisk demyelinisering som fører til dysartri, mutisme, dysfagi, letargi, affektive endringer, spastisk kvadriparese, anfall, koma eller død. Serumnatrium og volumstatus hos pasientene må derfor overvåkes nøye etter oppstart av behandling (se ovenfor).

For å redusere risikoen for altfor rask korreksjon av hyponatremi, skal økningen av serumnatrium være mindre enn 10 mmol/l/ 24 timer til 12 mmol/l/ 24 timer og mindre enn 18 mmol/l/48 timer. I tidlig behandlingsfase gjelder derfor mer forsiktige grenser.

Hvis natriumkorreksjonen overstiger henholdsvis 6 mmol/l i løpet av de første 6 timene etter administrasjon eller 8 mmol/l i løpet av de første 6 til 12 timene, bør det vurderes om serumnatriumkorreksjonen er for rask. Disse pasientene bør overvåkes oftere med hensyn til serumnatrium, og administrasjon av hypoton væske anbefales. I tilfelle serumnatrium stiger ≥ 12 mmol/l innen 24 timer eller ≥ 18 mmol/l innen 48 timer, skal behandlingen med tolvaptan avbrytes eller seponeres, og hypoton væske deretter administreres.

Hos pasienter med høyere risiko for demyeliniseringssyndromer, for eksempel de som lider av hypoksi, alkoholisme eller underernæring, kan den passende hastigheten for natriumkorreksjon være lavere enn hos pasienter uten risikofaktorer. Disse pasientene må overvåkes meget nøye.

Pasienter som fikk annen behandling for hyponatremi eller brukte legemidler som øker konsentrasjonen av serumnatrium (se pkt. 4.5) før initiering av behandling med Tolvaptan Teva, skal behandles med stor forsiktighet. Disse pasientene kan ha større risiko for å utvikle hurtig korreksjon av serumnatrium i løpet av de første 1 til 2 dagene med behandling, på grunn av potensielle tilleggseffekter.

Samtidig administrasjon av Tolvaptan Teva med annen behandling for hyponatremi, og legemidler som øker konsentrasjonen av serumnatrium, er ikke anbefalte under innledende behandling eller for andre pasienter med svært lave konsentrasjoner av serumnatrium ved baseline (se pkt. 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetespasienter med forhøyet glukosekonsentrasjon (f.eks. over 300 mg/dl) kan ha pseudohyponatremi. Denne tilstanden bør utelukkes før og under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan forårsake hyperglykemi (se pkt. 4.8). Pasienter med diabetes som behandles med tolvaptan bør derfor overvåkes nøye. Dette gjelder spesielt pasienter med utilstrekkelig kontrollert type II-diabetes.

Idiosynkratisk levertoksisitet

Lever-skade induisert av tolvaptan er observert i kliniske studier som undersøkte en annen indikasjon (autosomal dominant polycystisk nyresykdom [ADPKD]) ved langvarig bruk av tolvaptan ved høyere doser enn for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.8).

Etter markedsføring er det rapportert akutt leversvikt med behov for levertransplantasjon ved bruk av tolvaptan hos pasienter med ADPKD (se pkt. 4.8).

I disse kliniske studiene ble klinisk signifikante økninger (større enn $3 \times$ øvre normalverdi [ULN]) av alaninaminotransferase (ALAT) i serum, sammen med klinisk signifikante økninger (større enn $2 \times$ ULN) av total bilirubin i serum, observert hos tre pasienter som ble behandlet med tolvaptan. I tillegg ble en økt insidens av signifikante økninger av ALAT observert hos pasienter som ble behandlet med tolvaptan [4,4 % (42/958)], sammenlignet med de som fikk placebo [1,0 % (5/484)]. Det ble observert økning [$> 3 \times$ ULN (øvre normalverdi)] av aspartataminotransferase (ASAT) i serum hos 3,1 % (30/958) av pasientene på tolvaptan og 0,8 % (4/484) av pasientene som fikk placebo. De fleste forhøyede leverenzymverdiene ble observert i løpet av de første 18 månedene av behandlingen. De forhøyede verdiene ble gradvis bedre etter seponering av tolvaptan. Disse funnene kan tyde på at tolvaptan har potensial til å forårsake irreversibel og potensielt dødelig lever-skade.

I en sikkerhetsstudie av tolvaptan etter markedsføring hos pasienter med hyponatremi sekundært til SIADH ble det observert flere tilfeller av leverforstyrrelser og forhøyede transaminaser (se pkt. 4.8).

Leverfunksjonstester må utføres umiddelbart hos pasienter som tar tolvaptan og rapporterer symptomer som kan tyde på lever-skade, inkludert fatigue, anoreksi, ubehag i øvre høyre del av abdomen, mørk urin eller gulsott. Hvis det er mistanke om lever-skade, må tolvaptan seponeres umiddelbart, egnet behandling skal igangsettes, og undersøkelser må utføres for å fastslå den sannsynlige årsaken. Behandling med tolvaptan må ikke startes på nytt hos pasienten med mindre årsaken til den observerte lever-skaden er definitivt fastslått til å ikke være relatert til behandling med tolvaptan.

Anafylaksi

Sjeldne tilfeller av anafylaksi (inkludert anafylaktisk sjokk og generalisert utslett) er rapportert etter administrasjon av tolvaptan. Pasienter må overvåkes nøye under behandling. Pasienter med kjente hypersensitivitetsreaksjoner overfor benzazepin eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) kan være utsatte for hypersensitivitetsreaksjon overfor tolvaptan (se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner).

Hvis en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige allergiske reaksjoner oppstår, må behandling med tolvaptan seponeres umiddelbart og hensiktsmessig behandling initieres. Overfølsomhet er en kontraindikasjon (se pkt. 4.3) og derfor skal behandling aldri startes på nytt etter en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige allergiske reaksjoner.

Laktose

Tolvaptan Teva inneholder laktose som hjelpestoff. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrasjon med andre behandlinger for hyponatremi og legemidler som øker konsentrasjonen av serumnatrium

Det er ingen erfaring fra kontrollerte kliniske studier med samtidig bruk av Tolvaptan Teva og andre behandlinger for hyponatremi, som hypertont natriumkloridoppløsning, orale natriumlegemidler og legemidler som øker konsentrasjonen av serumnatrium. Legemidler med høyt natriuminnhold, som smertestillende brusetabletter og natriumholdige legemidler mot dyspepsi, kan også øke konsentrasjonen av serumnatrium. Samtidig bruk av Tolvaptan Teva sammen med annen behandling for hyponatremi eller andre legemidler som øker konsentrasjonen av serumnatrium kan resultere i en høyere risiko for å utvikle rask korreksjon av serumnatrium (se pkt. 4.4) og er derfor ikke anbefalt under innledende behandling eller for andre pasienter med svært lave konsentrasjoner av serumnatrium ved baseline hvor rask korrigering kan medføre risiko for osmotisk demyelinisering (se pkt. 4.4).

Andre legemidlers innvirkning på tolvaptans farmakokinetikk

CYP3A4-hemmere

Plasmakonsentrasjoner av tolvaptan økte med opptil 5,4 ganger arealet under tid-konsentrasjonskurven (AUC) etter administrasjon av sterke CYP3A4-hemmere. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon av CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, makrolidantibiotika, diltiazem) med tolvaptan. Samtidig administrasjon av grapefruktjuice og tolvaptan medførte en økning på 1,8 ganger i eksponering for tolvaptan. Pasienter som tar tolvaptan bør unngå å innta grapefruktjuice.

CYP3A4-induktorer

Plasmakonsentrasjoner av tolvaptan har blitt redusert med opptil 87 % (AUC) etter administrasjon av CYP3A4-induktorer. Det bør utvises varsomhet ved samtidig administrasjon av CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, barbiturater) og tolvaptan.

Tolvaptans innvirkning på andre legemidlers farmakokinetikk

CYP3A4-substrater

Hos friske personer hadde ikke tolvaptan, et CYP3A4-substrat, noen effekt på plasmakonsentrasjonene av enkelte andre CYP3A4-substrater (f.eks. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan økte plasmanivåene av lovastatin med 1,3 ganger til 1,5 ganger. Selv om denne økningen ikke har noen klinisk relevans, indikerer det at tolvaptan potensielt kan øke eksponering for CYP3A4-substrater.

Transportør-substrater

P-glykoproteinsubstrater

In vitro-studier indikerer at tolvaptan er et substrat og konkurrerende hemmer av P-glykoprotein (P-gp). Steady state-konsentrasjonene av digoksin ble økt (1,3 ganger for maksimal observert plasmakonsentrasjon [C_{max}] og 1,2 ganger for areal under plasmakonsentrasjonstidskurven i doseringsintervallet [AUC_{τ}]) når det ble administrert samtidig med gjentatte 60 mg-doser (gitt én gang daglig) med tolvaptan. Pasienter som får digoksin eller andre P-gp-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. dabigatraneteksilat) må derfor behandles med forsiktighet og evalueres for utilsiktet økt effekt ved samtidig behandling med tolvaptan.

BCRP og OCT1

Samtidig administrering av tolvaptan (90 mg) med rosuvastatin (5 mg), et BCRP-substrat, økte C_{max} og AUC_{τ} for rosuvastatin med henholdsvis 54 % og 69 %. Hvis BCRP-substrater (f.eks. sulfasalazin) blir administrert samtidig med tolvaptan, må pasienten behandles med forsiktighet og evalueres for utilsiktet økt effekt av disse legemidlene.

Hvis OCT1-substrater (f.eks. metformin) blir administrert samtidig med tolvaptan, må pasienten behandles med forsiktighet og evalueres for utilsiktet økt effekt av disse legemidlene.

Diuretika

Selv om det ikke synes å være en synergistisk eller additiv effekt ved samtidig bruk av tolvaptan med loop- og tiazid-diuretika, har hver av disse legemiddelklassene potensial til å føre til alvorlig dehydrering, som utgjør en risikofaktor for redusert nyrefunksjon. Hvis dehydrering eller nyredysfunksjon forekommer, må hensiktsmessige tiltak iverksettes. Dette kan bety at behandling med tolvaptan og/eller diuretika må avbrytes eller dosen reduseres, samt at væskeinntak må økes. Andre potensielle årsaker til nedsatt nyrefunksjon eller dehydrering må evalueres og håndteres.

Samtidig administrasjon med vasopressin-analoger

I tillegg til den vanddrivende effekten i nyrene, kan tolvaptan blokkere vaskulære vasopressin V2-reseptorer som er involvert i utskillelse av koagulasjonsfaktorer (for eksempel von Willebrands faktor) fra endotelceller. Effekten av vasopressin-analoger, som desmopressin, kan derfor reduseres ved samtidig bruk av tolvaptan hos pasienter som bruker slike analoger for å forebygge eller kontrollere blødning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tolvaptan hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Tolvaptan Teva er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med tolvaptan.

Amming

Det er ukjent om tolvaptan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tolvaptan i melk (for detaljer, se pkt. 5.3).

Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Tolvaptan er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Studier på dyr viste effekter på fertilitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tolvaptan har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner skal man imidlertid ta hensyn til at svimmelhet, asteni eller synkope kan forekomme fra tid til annen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsprofilen for tolvaptan ved SIADH er basert på en database med kliniske studier hos 3294 pasienter behandlet med tolvaptan, og er i samsvar med farmakologien til virkestoffet. De farmakodynamisk forventede og vanligst rapporterte bivirkningene er tørste, munntørrehet og pollakisuri, som forekommer hos henholdsvis ca. 18 %, 9 % og 6 % av pasientene.

Bivirkningstabell

Frekvensgrupperingene for bivirkninger fra de kliniske studiene er svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Hyppigheten av bivirkningene rapportert fra bruk etter markedsføring kan ikke bestemmes ettersom de avledes fra spontane rapporteringer. Hyppigheten av disse bivirkningene klassifiseres følgelig som "ikke kjent".

Organklasser	Frekvens			
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				anafylaktisk sjokk, generalisert utslett
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		polydipsi, dehydrering, hyperkalemi, hyperglykemi, hypoglykemi ¹ , hypernatremi ¹ , hyperurikemi ¹ , redusert appetitt		
Nevrologiske sykdommer		synkope ¹ , hodepine ¹ , svimmelhet ¹	dysgeusi	
Karsykdommer		ortostatisk hypotensjon		
Gastrointestinale sykdommer	kvalme	forstoppelse, diaré ¹ , munntørrehet		
Sykdommer i lever og galleveier				sykdommer i lever ² , akutt leversvikt ³
Hud- og underhudssykdommer		ekchymose, pruritus	pruritisk utslett ¹	
Sykdommer i nyre og urinveier		pollakisuri, polyuri	nedsatt nyrefunksjon	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	tørste	asteni, pyreksi, malaise ¹		

Undersøkelser		Blod i urinen ¹ , økt alanin-aminotransferase (se pkt. 4.4) ¹ , økt aspartat-aminotransferase (se pkt. 4.4) ¹ , økt blodkreatinin	økt bilirubin (se pkt. 4.4) ¹	forhøyede transaminaser ²
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	rask korreksjon av hyponatremi, som av og til fører til nevrologiske symptomer			

¹ Observert i kliniske studier som undersøker andre indikasjoner

² Fra sikkerhetsstudie etter markedsføring ved hyponatremi sekundært til SIADH

³ Observert etter markedsføring ved bruk av tolvaptan hos pasienter med ADPKD. Levertransplantasjon var nødvendig.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Rask korreksjon av hyponatremi

I en sikkerhetsstudie av tolvaptan etter markedsføring hos pasienter med hyponatremi sekundært til SIADH, inkludert en høy andel av pasienter med tumorer (spesielt småcellet lungekreft), pasienter med lavt serumnatrium ved baseline samt pasienter med samtidig bruk av diuretika og/eller natriumkloridoppløsning, var forekomst av rask korreksjon av hyponatremi høyere enn i kliniske studier.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser på opptil 480 mg og flere doser opptil 300 mg per dag i fem dager har vært godt tolerert i kliniske studier blant friske frivillige. Det finnes ingen spesifikk antidot mot forgiftning med tolvaptan. Tegn og symptomer på akutt overdose kan forventes å ligne på de ved for høy farmakologisk effekt: en stigning i konsentrasjon av serumnatrium, polyuri, tørste og dehydrering/hypovolemi (rikelig og langvarig utskillelse av vann).

Hos pasienter med mistenkt overdose av tolvaptan anbefales evaluering av vitale tegn, elektrolyttkonsentrasjoner, EKG og væskestatus. Tilstrekkelig erstatning av vann og/eller elektrolytter må fortsette til den vandrivende effekten avtar. Dialyse er muligens ikke effektivt for fjerning av tolvaptan på grunn av den høye bindingsaffiniteten til humant plasmaprotein (> 98 %).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diuretika, vasopressinantagonister, ATC-kode: C03X A01

Virkningsmekanisme

Tolvaptan er en selektiv vasopressinantagonist som spesifikt blokkerer bindingen av arginin vasopressin (AVP) til V2-reseptorene i de distale delene av nefronet. Affiniteten til tolvaptan for den humane V2-reseptoren er 1,8 ganger høyere enn naturlig AVP.

Oral administrasjon av tolvaptandoser på 7,5 mg til 120 mg til friske voksne forsøkspersoner, ga en økning i urinutskillelseshastighet innen 2 timer etter dosering. Etter orale enkeltdoser på 7,5 mg til 60 mg var økningen i urinvolumet over 24 timer doseavhengig med daglige volumer fra 3 til 9 liter. For alle doser gikk urinutskillingshastigheten tilbake til baseline-nivåer etter 24 timer. For enkeltdoser på 60 mg til 480 mg ble et gjennomsnitt på ca. 7 liter skilt ut i løpet av 0 til 12 timer, uavhengig av dose. Markant høyere doser av tolvaptan gir mer vedvarende respons uten å påvirke omfanget av utskillelse, da aktive konsentrasjoner av tolvaptan forekommer over lengre perioder.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hyponatremi

I to pivotale, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier ble totalt 424 pasienter med euvolemisk eller hypervolemisk hyponatremi (serumnatrium < 135 mEq/l) på grunn av en rekke underliggende årsaker (hjertesvikt, levercirrhose, SIADH og andre) behandlet i 30 dager med tolvaptan (n = 216) eller placebo (n = 208) med en startdose på 15 mg/dag. Dosen kunne økes til 30 mg/dag og 60 mg/dag avhengig av respons, ved hjelp av en tredagers titreringsplan. Gjennomsnittlig konsentrasjon av serumnatrium ved starten av studien var 129 mEq/l (område 114 mEq/l til 136 mEq/l).

Det primære endepunktet for disse studiene var gjennomsnittlig daglig AUC for endring av serumnatrium fra baseline til dag 4 og baseline til dag 30. Tolvaptan var overlegen i forhold til placebo (p < 0,0001) for begge perioder i begge studier. Denne effekten ble sett hos alle pasienter, den alvorlige (serumnatrium: < 130 mEq/l) og milde (serumnatrium: 130 mEq/l til < 135 mEq/l) undergruppen og for alle undergruppene av sykdomsetiologi (f.eks. hjertesvikt, levercirrhose, SIADH/annet). Syv dager etter at behandling ble seponert, ble natriumverdier redusert til nivåene hos pasienter som ble behandlet med placebo.

Etter 3 dager med behandling, viste den samlede analysen av de to studiene at fem ganger flere pasienter som fikk tolvaptan oppnådde normalisering av konsentrasjoner av serumnatrium (49 % kontra 11 %) enn placebo-pasienter. Denne effekten fortsatte på dag 30, da flere tolvaptan- enn placebo-pasienter fortsatt hadde normale konsentrasjoner (60 % kontra 27 %). Denne responsen ble sett hos pasienter uavhengig av underliggende sykdom. Resultatene av selvevaluert helsestatus ved hjelp av SF-12 helseskjema for mental score, viste statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer for tolvaptanbehandling, sammenlignet med placebo.

Data på langsiktig sikkerhet og effekt av tolvaptan ble evaluert i opptil 106 uker i en klinisk studie hos pasienter (alle etiologier) som tidligere hadde gjennomført en av de pivotale hyponatremi-studiene. Totalt 111 pasienter startet tolvaptanbehandling i en åpen forlengelsesstudie, uavhengig av den tidligere randomiseringen. Forbedringer i nivåer av serumnatrium ble observert så tidlig som den første dagen etter dosering, og vedvarte i behandlingsevalueringer frem til uke 106. Da behandlingen ble seponert, ble konsentrasjoner av serumnatrium redusert til ca. baseline-verdier, til tross for gjenopptakelse av standard behandling.

I en randomisert (1:1:1), dobbeltblindet pilotstudie hos 30 pasienter med hyponatremi sekundært til SIADH ble farmakodynamikken til tolvaptan vurdert etter enkeltdoser på 3,75 mg, 7,5 mg og 15 mg. Resultatene var svært variable med stor overlapping mellom dosegruppene. Endringene ble ikke signifikant korrelert med tolvaptaneksponering. Gjennomsnittlig maksimal endring i serumnatrium var høyest etter dosen på 15 mg (7,9 mmol/l), men median maksimal endring var høyest for dosen på 7,5 mg (6,0 mmol/l). Individuelle maksimale økninger i serumnatrium ble korrelert negativt med væskebalanse; gjennomsnittlig endring i væskebalanse viste en doseavhengig reduksjon. Gjennomsnittlig endring fra baseline i kumulativt urinvolum og urinutskillingshastigheter var dobbelt så høy for dosen på 15 mg, sammenlignet med dosene på 7,5 mg og 3,75 mg som viste liknende responser.

Hjertesvikt

EVEREST (Effekt av vasopressinantagonisme i hjertesviktstudie med tolvaptan) var en dobbeltblind, kontrollert, klinisk langtidsstudie med pasienter som var innlagt med forverret hjertesvikt og tegn og symptomer på volumoverbelastning. I langtidsstudien mottok totalt 2072 pasienter 30 mg tolvaptan med standard behandling (SC) og 2061 placebo med SC. Det primære målet med studien var å sammenligne effektene av tolvaptan + SC med placebo + SC når det gjaldt tid til alle typer mortalitet og tid til første forekomst av kardiovaskulær mortalitet eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt. Behandling med tolvaptan hadde ingen statistisk signifikante gunstige eller ugunstige effekter på generell overlevelse eller det kombinerte endepunktet som omfattet kardiovaskulær mortalitet eller sykehusinnleggelse for hjertesvikt, og det ble ikke funnet overbevisende evidens på klinisk relevant nytte.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder tolvaptan i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av hyponatremi med hypotonisitet (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tolvaptan absorberes raskt etter oral administrasjon med maksimale plasmakonsentrasjoner som inntreffer ca. to timer etter dosering. Den absolutte biotilgjengeligheten til tolvaptan er ca. 56 %. Samtidig administrasjon av en dose på 60 mg med et fettrikt måltid øker maksimale konsentrasjoner 1,4 ganger uten endring i AUC og urinproduksjon. Etter orale enkeltdoser på ≥ 300 mg, flater maksimale plasmakonsentrasjoner tilsynelatende ut, muligens på grunn av absorpsjonsmetning.

Distribusjon

Tolvaptan bindes reversibelt (98 %) til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Tolvaptan metaboliseres i omfattende grad i leveren. Mindre enn 1 % av intakt virkestoff skilles ut uomdannet i urinen.

In vitro-studier indikerer at tolvaptan eller dens oksobutyrimetabolitt kan ha potensial til å hemme OATP1B1, OAT3, BCRP og OCT1-transportører. Administrering av rosuvastatin (OATP1B1-substrat) eller furosemid (OAT3-substrat) til friske forsøkspersoner med forhøyet plasmakonsentrasjon av oksobutyrimetabolitt (hemmer av OATP1B1 og OAT3) ga ingen nevneverdig endring i farmakokinetikken til rosuvastatin eller furosemid. Se også pkt. 4.5.

Eliminasjon

Terminal halveringstid er ca. 8 timer og *steady-state*-konsentrasjoner av tolvaptan oppnås etter den første dosen.

Studier med radioaktivt merket tolvaptan viste at 40 % av radioaktiviteten ble gjenfunnet i urinen og 59 % i feces, hvor uomdannet tolvaptan utgjorde 32 % av radioaktiviteten. Tolvaptan er kun en liten komponent i plasma (3 %).

Linearitet

Tolvaptan har lineær farmakokinetikk for doser på 7,5 mg til 60 mg.

Farmakokinetikk hos spesielle pasientgrupper

Alder

Clearance for tolvaptan påvirkes ikke i betydelig grad av alder.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) på farmakokinetikken til tolvaptan ble undersøkt hos 87 pasienter med leversykdom forårsaket av ulike årsaker. Ingen klinisk signifikante endringer er sett i clearance for doser fra 5 mg til 60 mg. Det foreligger svært begrenset informasjon hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter med hepatisk ødem, var AUC for tolvaptan hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh klasse C) og lett eller moderat (Child-Pugh klasse A og B) nedsatt leverfunksjon 3,1 ganger og 2,3 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner.

Nedsatt nyrefunksjon

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse for pasienter med hjertesvikt, var konsentrasjoner av tolvaptan hos pasienter med lett (kreatininclearance [CL_{cr}] 50 ml/min til 80 ml/min) eller moderat (CL_{cr} 20 ml/min til 50 ml/min) nedsatt nyrefunksjon ikke signifikant forskjellig fra konsentrasjoner av tolvaptan hos pasienter med normal nyrefunksjon (CL_{cr} 80 ml/min til 150 ml/min). Effekt og sikkerhet av tolvaptan hos pasienter med kreatininclearance < 10 ml/min er ikke evaluert, og er derfor ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

Teratogenitet ble observert hos kaniner gitt 1 000 mg/kg/dag (3,9 ganger eksponeringen for mennesker med en dose på 60 mg basert på AUC). Ingen teratogene effekter ble sett hos kaniner ved 300 mg/kg/dag (opptil 1,9 ganger den humane eksponeringen ved en dose på 60 mg, basert på AUC). I en peri- og postnatal studie i rotter, ble forsinket ossifikasjon og redusert kroppsvekt hos avkommet sett ved den høye dosen på 1 000 mg/kg/dag.

To fertilitetsstudier på rotter viste effekt på foreldregenerasjonen (redusert matinntak og kroppsvektøkning, spyttsekresjon), men tolvaptan påvirket ikke reproduktiv ytelse hos hannrotter og det var ingen effekt på fostrene. Hos hunnrottene ble unormal egglosningssyklus sett i begge studier. NOAEL-verdien (no observed adverse effects level) for effekt på reproduksjonsevnen hos hunnrotter (100 mg/kg/dag) var ca. 6,7 ganger eksponeringen hos mennesker ved en dose på 60 mg basert på AUC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumlaurylsulfat
Povidon
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger og endoseblisterpakninger.

- Formet folie av PVC/Aclar/PVC og foliedeksel av papir/PET/aluminumsfolie.
- Formet folie av PVC/Aclar/PVC og foliedeksel av aluminumsfolie.
- Formet folie av OPA/aluminum/PVC og foliedeksel av papir/PET/aluminumsfolie.

Tolvaptan Teva 15 mg tabletter

Blister med 10 eller 30 tabletter

Endoseblister med 10 x 1 eller 30 x 1 tablett

Tolvaptan Teva 30 mg tabletter

Blister med 10 eller 30 tabletter

Endoseblister med 10 x 1 eller 30 x 1 tablett

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15 mg: 18-12488

30 mg: 18-12489

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

05.04.2023