

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tolvaptan Teva B.V. 15 mg tabletter
Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter
Tolvaptan Teva B.V. 15 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 45 mg tabletter
Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 60 mg tabletter
Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 90 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tolvaptan Teva B.V. 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 B.V. 30 mg tabletter

Hver tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

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

Tolvaptan Teva B.V. 15 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 45 mg tabletter

Hver 15 mg tablett inneholder 15 mg tolvaptan.

Hver 45 mg tablett inneholder 45 mg tolvaptan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

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

Hver 45 mg tablett inneholder ca. 61 mg laktose (som monohydrat).

Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 60 mg tabletter

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

Hver 60 mg tablett inneholder 60 mg tolvaptan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

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

Hver 60 mg tablett inneholder ca. 82 mg laktose (som monohydrat).

Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 90 mg tabletter

Hver 30 mg tablett inneholder 30 mg tolvaptan.

Hver 90 mg tablett inneholder 90 mg tolvaptan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

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

Hver 90 mg tablett inneholder ca. 123 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Tolvaptan Teva B.V. 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.

Diameteren er ca. 5,50 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter

Hvit til off-white, rund tablett uten drasjering, merket «T5» på den ene siden og glatt på den andre.

Diameteren er ca. 6,80 mm.

Tolvaptan Teva B.V. 15 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 45 mg tabletter

15 mg tablett: 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.

Diameteren er ca. 5,50 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

45 mg tablett: Hvit til off-white, firkantet tablett uten drasjering, merket «T8» på den ene siden og glatt på den andre. Størrelsen er ca. 7,70 mm x 7,70 mm.

Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 60 mg tabletter

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

60 mg tablett: Hvit til off-white, tønneformet tablett uten drasjering, merket «A0» på den ene siden og glatt på den andre. Størrelsen er ca. 10,60 mm x 6,30 mm.

Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 90 mg tabletter

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

90 mg tablett: Hvit til off-white, femkantet tablett uten drasjering, merket «AT» på den ene siden og glatt på den andre. Størrelsen er ca. 11,27 mm x 11,00 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tolvaptan Teva B.V. er indisert for å bremse utvikling av cyster og nedsatt nyrefunksjon hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD). Behandling initieres hos pasienter med kronisk nyresykdom (CKD) stadium 1 til 4 med tegn på raskt progredierende sykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med tolvaptan skal initieres og overvåkes under tilsyn av leger med erfaring i behandling av ADPKD og en fullstendig forståelse av risiko ved behandling med tolvaptan, inkludert levertoksisitet og krav til overvåking (se pkt. 4.4).

Dosering

Tolvaptan Teva B.V. skal administreres to ganger daglig som delt dose på 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg eller 90 mg + 30 mg. Morgendosen skal tas minst 30 minutter før frokost. Den andre daglige dosen kan tas uavhengig av måltid. De totale døgndosene blir henholdsvis 60 mg, 90 mg eller 120 mg.

Dosetitrering

Startdosen er 60 mg tolvaptan per dag som delt dose på 45 mg + 15 mg (45 mg tas ved oppvåkning og før frokost, og 15 mg tas 8 timer senere). Startdosen skal titreres opptil 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per dag og deretter opptil 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) per dag, hvis det tolereres, med minst ukentlige intervaller mellom titreringene. Dosetitreringen må utføres forsiktig for å unngå lav toleranse grunnet for rask opptitrering. Dosen kan titreres ned til lavere doser, basert på tolerabilitet. Pasientene skal bruke høyeste tolererbare dose tolvaptan.

Hensikten med dosetitreringen er å blokkere binding av vasopressin til V2-reseptorer i nyrene så fullstendig som mulig, samtidig som akseptabel væskebalanse opprettholdes (se pkt. 4.4). Måling av urinmolalitet anbefales for å overvåke nivået av vasopressin-hemming. Det bør vurderes å utføre jevnlig kontroll av plasmaosmolalitet eller serumnatrium (for å beregne plasmaosmolaritet) og/eller kroppsvekt for å overvåke risikoen for dehydrering sekundært til de vanddrivende effektene av tolvaptan, i tilfelle pasienten har utilstrekkelig vanninntak.

Sikkerhet og effekt av tolvaptan ved CKD stadium 5 har ikke blitt undersøkt. Behandling med tolvaptan skal derfor seponeres hvis nyresykdommen forverres til CKD stadium 5 (se pkt. 4.4).

Behandlingen må avbrytes hvis evnen til å drikke eller tilgangen til vann er begrenset (se pkt. 4.4). Tolvaptan skal ikke tas med grapefruktjuice (se pkt. 4.5). Pasienten skal instrueres til å drikke tilstrekkelige mengder vann eller andre vannholdige væsker (se pkt. 4.4).

Dosejustering for pasienter som tar sterke CYP3A-hemmere

For pasienter som tar sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5), skal tolvaptandosen reduseres som følger:

Daglig delt dose med tolvaptan	Redusert dose (én gang om dagen)
90 mg+30 mg	30 mg (ytterligere reduksjon til 15 mg hvis 30 mg ikke tolereres godt)
60 mg+30 mg	30 mg (ytterligere reduksjon til 15 mg hvis 30 mg ikke tolereres godt)
45 mg+15 mg	15 mg

Dosejustering for pasienter som tar moderate CYP3A-hemmere

For pasienter som tar moderate CYP3A-hemmere, skal tolvaptandosen reduseres som følger:

Daglig delt dose med tolvaptan	Redusert delt dose
90 mg+30 mg	45 mg+15 mg
60 mg+30 mg	30 mg+15 mg
45 mg+15 mg	15 mg+15 mg

Ytterligere reduksjoner skal vurderes hvis pasienten ikke tolererer de reduserte tolvaptandosene.

Spesielle populasjoner

Eldre

Økende alder har ingen effekt på plasmakonsentrasjonen av tolvaptan. Begrensede data om sikkerhet og effektivitet av tolvaptan hos ADPKD-pasienter eldre enn 55 år er tilgjengelig (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen kliniske studier er utført med pasienter med indekser på glomerulær filtrasjonshastighet < 10 ml/min eller hos pasienter i dialyse. Risiko for leverskade hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] < 20) kan være økt; disse pasientene bør overvåkes nøye mht. levertoksisitet. Data for pasienter i tidlig CKD-stadium 4 er mer begrenset enn for pasienter i stadium 1, 2 eller 3 (se pkt. 5.1). Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med sent CKD-stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Ingen data er tilgjengelige for pasienter med CDK-stadium 5. Tolvaptan-behandling bør seponeres hvis nyreinsuffisiensen når CKD-stadium 5 (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon må fordeler og risikoer ved behandling med Tolvaptan Teva B.V. vurderes nøye. Pasientene må behandles forsiktig, og leverenzymmer må overvåkes regelmessig (se pkt. 4.4).

Tolvaptan er kontraindisert hos pasienter med forhøyede leverenzymmer og/eller tegn eller symptomer på leverskade før oppstart av behandling som oppfyller kravene til permanent seponering av tolvaptan (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B).

Pediatrisk populasjon

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

Det er ingen tilgjengelige data. Tolvaptan anbefales ikke i den pediatriske aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges med et glass vann, uten å tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor benzazepin eller benzazepinderivater (se pkt. 4.4).
- Forhøyede leverenzymen og/eller tegn eller symptomer på leverskade før oppstart av behandling som oppfyller kravene til permanent seponering av tolvaptan (se pkt. 4.4)
- Anuri
- Volumtap
- Hypernatremi
- Pasienter som ikke oppfatter eller reagerer på tørste
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Idiosynkratisk levertoksisitet

Tolvaptan har vært forbundet med idiosynkratisk forhøyede verdier av alanin- og aspartat-aminotransferaser (ALAT og ASAT) i blod, med sjeldne tilfeller av samtidig forhøyede verdier av totalbilirubin.

Etter markedsføring er det ved bruk av tolvaptan til behandling av ADPKD rapportert om akutt leversvikt der levertransplantasjon var påkrevd.

I en dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie hos pasienter med ADPKD, ble perioden med inntreden av levercelleskade (ved ALAT forhøyet $> 3 \times \text{ULN}$) observert i løpet av 3 til 14 måneder etter oppstart av behandling. Disse økningene var reversible, med ALAT tilbake til $< 3 \times \text{ULN}$ i løpet av én til fire måneder. Selv om disse samtidige forhøyede verdiene var reversible ved umiddelbar seponering av tolvaptan, representerer de en risiko for betydelig leverskade. Lignende endringer med andre legemidler har vært forbundet med risiko for å forårsake uopprettelig og potensielt livstruende leverskade (se pkt. 4.8).

Foreskrivende leger må etterfølge sikkerhetstiltakene beskrevet nedenfor.

For å redusere risiko for signifikant og/eller irreversibel leverskade, kreves blodprøver for levertransaminaser og bilirubin før oppstart av Tolvaptan Teva B.V. Prøver skal tas hver måned i 18 måneder, og deretter ved regelmessige intervaller på 3 måneder. Samtidig overvåking av symptomer som kan tyde på leverskade (som fatigue, anoreksi, kvalme, ubehag øverst til høyre i magen, oppkast, feber, utslett, kløe, mørk urin eller gulsott) anbefales.

Bruk av tolvaptan er kontraindisert hvis en pasient har unormale verdier av ALAT, ASAT eller bilirubin før oppstart av behandlingen, som oppfyller kriteriene for permanent seponering (se nedenfor)

(se pkt. 4.3). Ved unormale baseline-nivåer under grensene for permanent seponering, kan behandling kun initieres hvis de potensielle fordelene med behandling oppveier de potensielle risikoene.

Leverfunksjonstesting må da fortsette med økt hyppighet. Det anbefales å rådføre seg med en

hepatolog. I løpet av de første 18 månedene av behandlingen, kan Tolvaptan Teva B.V. kun gis til pasienten dersom legen har forsikret seg om at leverfunksjonen tilsier fortsatt behandling.

Ved de første symptomene eller tegnene som kan tyde på leverskade, eller hvis unormale, klinisk signifikante økninger av ALAT eller ASAT observeres i løpet av behandlingen, må administrasjon av Tolvaptan Teva B.V. umiddelbart avbrytes. Gjentatte prøver, inkl. ALAT, ASAT, bilirubin og alkalisk fosfatase (AP), må tas så snart som mulig (helst innen 48 timer til 72 timer). Prøvetaking må fortsette med økt hyppighet inntil symptomer/tegn/unormale laboratoriefunn har stabilisert seg eller blitt normalisert. Deretter kan behandling med Tolvaptan Teva B.V. gjenopptas.

Gjeldende klinisk praksis tyder på at behandling med Tolvaptan Teva B.V. skal avbrytes dersom vedvarende eller økte nivåer av transaminaser bekreftes. Pasientene skal seponere behandlingen permanent dersom signifikante økninger og/eller kliniske symptomer på leverskade vedvarer.

Anbefalte retningslinjer for permanent seponering:

- ALAT eller ASAT > 8 ganger ULN
- ALAT eller ASAT > 5 ganger ULN i mer enn to uker
- ALAT eller ASAT > 3 ganger ULN (og bilirubin > 2 ganger ULN eller International Normalized Ratio [INR] > 1,5)
- ALAT eller ASAT > 3 ganger ULN med vedvarende symptomer på leverskade nevnt ovenfor.

Dersom nivåene av ALAT og ASAT fortsetter å være under 3 ganger den øvre normalgrensen (ULN), kan behandling med Tolvaptan Teva B.V. gjenopptas med forsiktighet og med hyppig monitorering, med de samme eller lavere doser. Nivåene av transaminase synes å stabiliseres ved vedvarende terapi hos noen pasienter.

Tilgang til vann

Tolvaptan kan forårsake bivirkninger knyttet til vanntap, som tørste, polyuri, nokturi og pollakisuri (se pkt. 4.8). Pasientene må derfor ha tilgang på vann (eller annen vannholdig væske), og kunne drikke tilstrekkelige mengder av disse væskene (se pkt. 4.2). Pasienter skal instrueres til å drikke vann eller annen vannholdig væske ved første tegn på tørste, for å unngå for sterk tørste eller dehydrering. Pasientene bør også drikke 1 til 2 glass væske før de legger seg, uavhengig av om de er tørste, og de bør fylle på med væske gjennom natten for hver episode med nokturi.

Dehydrering

Volumstatus må overvåkes hos pasienter som tar tolvaptan, da behandling med tolvaptan kan resultere i alvorlig dehydrering, noe som utgjør en risikofaktor for nedsatt nyrefunksjon. Nøyaktig overvåking av kroppsvekt anbefales. En gradvis reduksjon i kroppsvekt kan være et tidlig tegn på progredierende dehydrering. Hvis pasienten blir dehydrert, må hensiktsmessige tiltak iverksettes, som bl.a. kan bety å avbryte behandlingen eller redusere dosen med tolvaptan og øke væskeinntaket. Spesiell forsiktighet må utvises hos pasienter som har sykdommer som svekker muligheten til adekvat væskeinntak, eller som har økt risiko for vanntap, f.eks. ved oppkast eller diaré.

Urinveisobstruksjon

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

Væske- og elektrolyttbalanse

Væske- og elektrolyttstatus må overvåkes hos alle pasientene. Administrasjon av tolvaptan fremkaller stor vanddrivende effekt og kan føre til dehydrering og økning i serumnatrium (se pkt. 4.8), og er derfor kontraindisert hos hypernatremiske pasienter (se pkt. 4.3). Serumkreatinin, elektrolytter og symptomer på elektrolyttforstyrrelser (f.eks. svimmelhet, synkope, palpitasjoner, forvirring, svakhet, ustabil gange, hyperrefleksi, anfall, koma) må derfor evalueres før og etter oppstart av behandling med tolvaptan for å overvåke for dehydrering.

Under langvarig behandling må elektrolytter måles minst hver tredje måned.

Unormale serumnatrium-verdier

Dersom pasienten har unormale natriumverdier før oppstart av tolvaptanbehandling (hyponatremi eller hypernatremi) må dette korrigeres før behandlingen startes opp.

Anafylaksi

Etter markedsføring er det rapportert om svært sjeldne tilfeller av anafylaksi (inkludert anafylaktisk sjokk og generalisert utslett) etter administrasjon av tolvaptan. Denne type reaksjon oppsto etter den første dosen 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).

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 behandling må derfor aldri startes på nytt etter en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige allergiske reaksjoner.

Diabetes mellitus

Diabetespasienter med forhøyet glukosekonsentrasjon (f.eks. over 300 mg/dl) kan ha pseudohyponatremi. Denne tilstanden må utelukkes før og under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan forårsake hyperglykemi (se pkt. 4.8) og må derfor administreres med forsiktighet til diabetespasienter. Dette gjelder spesielt pasienter med dårlig kontrollert type II-diabetes.

Økninger i urinsyre

Redusert urinsyreutskillelse gjennom nyrene er en kjent effekt av tolvaptan. I en dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie hos pasienter med ADPKD, ble det rapportert potensielt klinisk signifikant økning i urinsyre (mer enn 10 mg/dl) med høyere forekomst hos tolvaptan-pasienter (6,2 %) sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (1,7 %). Urinsyregikt ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med tolvaptan (28/961, 2,9 %) enn hos pasienter som fikk placebo (7/483, 1,4 %). I tillegg ble økt bruk av allopurinol og andre legemidler brukt til å behandle urinsyregikt ble observert i den dobbelt-blind, placebo-kontrollerte studien. Effekt på serumurinsyre kan tilskrives de reversible hemodynamiske endringene i nyrene som oppstår som respons på effekten av tolvaptan på urinosmolalitet, og kan være klinisk relevant. Hendelsene med økning i urinsyre og/eller urinsyregikt var imidlertid ikke alvorlige og forårsaket ikke seponering av behandling i den dobbelt-blind, placebo-kontrollerte studien. Urinsyrekonsentrasjon skal evalueres før initiering av behandling med Tolvaptan Teva B.V., og som indisert under behandlingen basert på symptomer.

Effekt av tolvaptan på glomerulær filtrasjonshastighet (GFR)

Reversibel reduksjon i GFR er observert i ADPKD-studier ved initiering av behandling med tolvaptan.

Kronisk nyresykdom

Begrensede sikkerhets- og effektdata er tilgjengelig for Tolvaptan Teva B.V. hos pasienter med sent CKD-stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Det er ingen data for pasienter med CKD-stadium 5. Tolvaptan-behandling bør derfor seponeres hvis nyreinsuffisiensen når CKD-stadium 5.

Laktose

Tolvaptan Teva B.V. 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

Virkning av andre legemidler på tolvaptans farmakokinetikk

CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av legemidler som er moderate CYP3A-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) eller sterke CYP3A-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin) øker eksponeringen av tolvaptan. Samtidig administrasjon av tolvaptan og ketokonazol resulterte i en 440 % økning i arealet under tids-konsentrasjonskurven (AUC), og 248 % økning i maksimal observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) for tolvaptan.

Samtidig administrasjon av tolvaptan med flukonazol, en moderat CYP3A-hemmer, medførte en økning på 200 % i AUC og en økning på 80 % i C_{max} for tolvaptan.

Samtidig administrasjon av tolvaptan med grapefruktjuice, en moderat til sterk CYP3A-hemmer, medførte en fordobling av maksimal konsentrasjon av tolvaptan (C_{max}).

Dosereduksjon av tolvaptan anbefales for pasienter som bruker moderate eller sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2). Pasienter som bruker moderate eller sterke CYP3A-hemmere må behandles med forsiktighet, spesielt hvis hemmerne tas oftere enn én gang daglig.

CYP3A-indusere

Samtidig bruk av legemidler som er sterke CYP3A-indusere (f.eks. rifampicin) vil redusere eksponering og effekt av tolvaptan. Samtidig administrasjon av tolvaptan med rifampicin reduserer C_{max} og AUC for tolvaptan med ca. 85 %. Samtidig administrasjon av tolvaptan med sterke CYP3A-indusere (f.eks. rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenytoin, karbamazepin og johannesurt) skal derfor unngås.

Samtidig administrasjon med legemidler som øker konsentrasjonen av serumnatrium

Det er ingen erfaring fra kontrollerte kliniske studier med samtidig bruk av tolvaptan og hypertont natriumkloridoppløsning, orale natriumlegemidler og legemidler som øker konsentrasjonen av serumnatrium. Legemidler med høyt innhold av natrium, som smertestillende brusetabletter og visse natriumholdige legemidler mot dyspepsi, kan også øke konsentrasjonen av serumnatrium. Samtidig bruk av tolvaptan med legemidler som øker konsentrasjonen av serumnatrium kan resultere i en høyere risiko for å utvikle hypernatremi (se pkt. 4.4) og er derfor ikke anbefalt.

Diuretika

Tolvaptan ved ADPKD i kombinasjon med diuretika har ikke blitt grundig undersøkt. Selv om det ikke synes å være en synergistisk eller additiv effekt ved samtidig bruk av tolvaptan med loop- og tiazid-diuretika, kan denne type legemidler føre til alvorlig dehydrering, som utgjør en risikofaktor for redusert nyrefunksjon. Hvis dehydrering eller redusert nyrefunksjon forekommer, må hensiktsmessige tiltak iverksettes. Dette kan bety at behandling med tolvaptan og/eller diuretika må seponeres eller dosen reduseres, samt at væskeinntaket må økes. Andre potensielle årsaker til nedsatt nyrefunksjon eller dehydrering må evalueres og håndteres.

Effekt av tolvaptan på farmakokinetikken til andre legemidler

CYP3A-substrater

Hos friske forsøkspersoner hadde ikke tolvaptan, et CYP3A-substrat, noen effekt på plasmakonsentrasjonene av enkelte andre CYP3A-substrater (f.eks. warfarin eller amiodaron).

Tolvaptan økte plasmanivået av lovastatin 1,3 til 1,5 ganger. Selv om denne økningen ikke har noen klinisk relevans, indikerer det at tolvaptan kan potensielt øke eksponeringen av CYP3A4-substrater.

Transporter-substrater

P-glykoproteinsubstrater: *In vitro*-studier indikerer at tolvaptan er et substrat for og en kompetitiv hemmer av P-glykoprotein (P-gp).

Konsentrasjoner av digoksin ved steady state økte (1,3 ganger i maksimal observert plasmakonsentrasjon [C_{max}] og 1,2 ganger i arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven i doseringsintervallet [AUC_{τ}]) når det ble administrert samtidig med gjentatte tolvaptandoser på 60 mg (gitt én gang daglig). Pasienter som får digoksin eller andre P-gp-substrater med smalt terapeutisk

vinu (f.eks. dabigatran) må derfor behandles med forsiktighet, og evalueres for utilsiktet økt effekt av disse legemidlene ved samtidig behandling med tolvaptan.

OATP1B1/OAT3/BCRP and OCT1. *In vitro*-studier indikerer at tolvaptan eller dens oksobutyrimetabolitt kan ha potensial til å hemme OATP1B1-, OAT3-, BCRP- og OCT1-transportere. Samtidig administrering av tolvaptan (90 mg) med rosuvastatin (5 mg), et BCRP-substrat, økte C_{max} og AUC_t for rosuvastatin med henholdsvis 54 % og 69 %. Hvis BCRP-substrater (f.eks. sulfasalazin) blir administrert samtidig med tolvaptan, må pasienter behandles med forsiktighet og evalueres for uforholdsmessige store effekter av disse legemidlene.

Administrering av rosuvastatin (OATP1B1-substrat) eller furosemide (OAT3-substrat) til friske forsøkspersoner med forhøyet plasmakonsentrasjon av oksobutyrimetabolitt (hemmer av OATP1B1 og OAT3) ga ingen meningsfull endring i farmakokinetikken til rosuvastatin eller furosemid.

Statiner som vanligvis ble brukt i den pivotale fase 3-studien med tolvaptan (f.eks. rosuvastatin og pitavastatin) er OATP1B1- eller OATP1B3-substrater. Det ble imidlertid ikke observert noen forskjell i bivirkningsprofil i løpet av den pivotale fase 3-studien med tolvaptan for behandling av ADPKD.

Pasienter som bruker tolvaptan i kombinasjon med OCT1-substrater (f.eks. metformin), må behandles med forsiktighet og evalueres for utilsiktet økt effekt av disse legemidlene.

Diuretika eller ikke-vanndrivende antihypertensive legemidler

Stående blodtrykk ble ikke målt rutinemessig i ADPKD-studiene. Risiko for ortostatisk/postural hypotensjon på grunn av farmakodynamisk interaksjon med tolvaptan kan derfor ikke utelukkes.

Samtidig administrasjon med vasopressinanaloger

I tillegg til den vanndrivende effekten i nyrene kan tolvaptan blokkere vaskulære vasopressin V₂-reseptorer som er involvert i utskillelse av koagulasjonsfaktorer (f.eks. von Willebrands faktor) fra endotelceller. Effekten av vasopressinanaloger, som desmopressin, kan derfor reduseres ved samtidig bruk av tolvaptan hos pasienter som bruker slike analoger for å forhindre eller kontrollere blødning. Det anbefales ikke å administrere Tolvaptan Teva B.V. samtidig med vasopressin-analoger.

Røyking og alkohol

Data knyttet til røyking eller bruk av alkohol i ADPKD-studiene er for begrenset til å avgjøre mulige interaksjoner med røyk eller alkohol som kan påvirke effekt og sikkerhet av ADPKD-behandling med tolvaptan.

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). Tolvaptan Teva B.V. er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Tolvaptan Teva B.V. er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om tolvaptan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier på rotter har vist utskillelse av tolvaptan i melk.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tolvaptan Teva B.V. 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 Teva B.V. har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner, må det imidlertid tas høyde for at svimmelhet, asteni eller fatigue kan forekomme fra tid til annen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De farmakodynamisk forventede og oftest rapporterte bivirkningene er tørste, polyuri, nokturni og pollakisuri, som forekom hos henholdsvis ca. 55 %, 38 %, 29 % og 23 % av pasientene. Videre har tolvaptan vært forbundet med idiosynkratisk økte verdier av alanin-aminotransferase (ALAT 4,4 %) og aspartataminotransferaser (ASAT 3,1 %) med sjeldne tilfeller av samtidig forhøyede verdier av totalbilirubin (TB 0,2 %).

Bivirkningstabell

Forekomst av bivirkninger knyttet til tolvaptanbehandling er listet opp nedenfor. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert under kliniske studier og/eller bruk etter markedsføring.

Alle bivirkningene er listet etter organklassesytem og frekvens; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

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

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk, generalisert utslett
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Polydipsi	Dehydrering, hyponatremi, nedsatt appetitt, hyperurikemi, hyperglykemi, urinsyregikt		
Psykiatriske lidelser		Søvnløshet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	Dysgeusi, synkope		
Hjertesykdommer		Palpitasjoner		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné		
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, munntørhet	Abdominalsmerter, abdominal distensjon, forstoppelse, dyspepsi, gastroøsofageal reflukssykdom		
Sykdommer i lever og galleveier		Unormal leverfunksjon		Akutt leversvikt ¹
Hud- og underhudssykdommer		Tørr hud, utslett, Kløe, urticaria		
Sykdommer i		Artralgi,		

muskler, bindevev og skjelett		muskelspasmer, myalgi		
Sykdommer i nyre og urinveier	Nokturi, pollakisuri, polyuri			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue, tørste	Asteni		
Undersøkelser		Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, redusert vekt, økt vekt	Økt bilirubin	

¹observert etter markedsføring med tolvaptan hos pasienter med ADPKD. Levertransplantasjon var nødvendig.

Beskrivelse av valgte bivirkninger

Laboratorieresultater

Økning ($> 3 \times$ øvre grense av normal [ULN]) av ALAT ble observert i 4,4 % (42/958) pasienter på tolvaptan og 1,0 % (5/484) pasienter på placebo, mens forhøyet ($> 3 \times$ ULN) ASAT ble observert i 3,1 % (30/958) pasienter på tolvaptan og 0,8 % (4/484) pasienter på placebo i en dobbelt-blind, placebo-kontrollert studie hos pasienter med ADPKD. To (2/957, 0,2 %) av disse tolvaptan-behandlede pasientene samt en tredje pasient fra en åpen oppfølgingsstudie viste økning i leverenzymmer ($> 3 \times$ ULN) med samtidig forhøyet totalbilirubin (TB) ($> 2 \times$ ULN).

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

Orale enkeltdoser på opptil 480 mg (4 ganger maksimal anbefalt daglig dose) og flere doser opptil 300 mg én gang daglig i fem dager har vært godt tolerert i studier med friske forsøkspersoner. Det finnes ingen spesifikk antidot mot forgiftning med tolvaptan. Tegn og symptomer på akutt overdose kan forventes å ligne på de ved høy farmakologisk effekt: en stigning i konsentrasjon av serumnatrium, polyuri, tørste og dehydrering/hypovolemi.

Ingen dødsfall ble observert hos rotter eller hunder etter orale enkeltdoser på 2000 mg/kg (maksimal dose). Én oral enkeltdose på 2000 mg/kg var dødelig hos mus og symptomer på toksisitet hos mus inkluderte redusert bevegelsesmessig funksjon, ustødig gange, tremor og hypotermi.

Hos pasienter med mistenkt overdose av tolvaptan anbefales evaluering av vitale tegn, konsentrasjoner av elektrolytter, EKG og væskestatus. Tilstrekkelig erstatning av vann og/eller elektrolytter må fortsette til den vanndrivende 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: C03XA01

Virkningsmekanisme

Tolvaptan er en 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 den for naturlig AVP.

Farmakodynamiske effekter

De farmakodynamiske effektene av tolvaptan har vært evaluert hos friske forsøkspersoner og pasienter med ADPKD i CKD-stadiene 1 til 4. Effekt på utskillelse av fritt vann og på urinvolum er tydelige i alle CKD-stadier. Den absolutte effekten er lavere ved senere stadier, i samsvar med det synkende antallet fungerende nefroner. Akutte reduksjoner i gjennomsnittlig totalt nyrevolum ble også observert etter 3 ukers behandling i alle CKD-stadier, fra -4,6 % for CKD-stadium 1 til -1,9 % for CKD-stadium 4.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det primære fokuset for det kliniske programmet for utvikling av tolvaptan-tabletter til behandling av ADPKD, er en enkelt pivotal, multinasjonal, randomisert, placebokontrollert fase 3-studie der langvarig sikkerhet og effekt av oral delt dose av tolvaptan (titrert mellom 60 mg/dag og 120 mg/dag) ble sammenlignet med placebo i 1445 voksne pasienter med ADPKD. Totalt 14 kliniske studier som involverer tolvaptan ved ADPKD er fullført over hele verden, inkludert 8 studier i USA, 1 i Nederland, 3 i Japan, 1 i Korea og den pivotale, multinasjonale fase 3-studien.

Den pivotale fase 3-studien (TEMPO 3:4, 156-04-251) inkluderte pasienter fra 129 sentre i Nord- og Sør-Amerika, Japan, Europa og andre land. Det primære formålet med denne studien var å evaluere den langsiktige effekten av tolvaptan mot ADPKD. Effekten ble målt ved endring i hastighet (normalisert som prosent, %) av vekst av totalt nyrevolum (TKV) hos pasienter behandlet med tolvaptan, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. I denne studien var totalt 1445 voksne pasienter (18 år til 50 år) med tegn til raskt utviklende, tidlig ADPKD (som oppfyller modifisert Ravine-kriterier, $TKV \geq 750$ ml, estimert kreatinin clearance ≥ 60 ml/min) randomisert 2:1 til behandling med tolvaptan eller placebo. Pasientene ble behandlet i opptil tre år.

Tolvaptan (n = 961)- og placebo (n = 484)-gruppene var godt balansert mht. kjønn med gjennomsnittsalder på 39 år. Inklusjonskriteriene identifiserte pasienter som ved baseline hadde tegn til tidlig sykdomsutvikling. Ved baseline hadde pasientene gjennomsnittlig estimert glomerulær filtreringshastighet (eGFR) på 82 ml/min/1,73 m² (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI) der 79 % hadde hypertensjon og en gjennomsnittlig TKV på 1692 ml (høydejustert 972 ml/m). Ca. 35 % av pasientene hadde CKD stadium 1, 48 % CKD stadium 2, og 17 % CKD stadium 3 (eGFR_{CKD-EPI}). Selv om disse kriteriene var nyttige for å øke studiepopulasjonen med pasienter som progredierte raskt, indikerte subgruppeanalyser basert på stratifiseringskriterier (som alder, TKV, GFR, albuminuri og hypertensjon) at forekomsten av slike risikofaktorer i yngre alder predikerer raskere sykdomsutvikling.

Resultatene av det primære endepunktet, endringshastigheten i TKV for pasienter randomisert til tolvaptan (normalisert som prosent, %) sammenlignet med endringshastigheten for pasienter på placebo, var statistisk meget signifikant. Endringshastigheten av TKV over tre år var signifikant lavere for personer behandlet med tolvaptan, enn for personer som fikk placebo: henholdsvis 2,80 % per år kontra 5,51 % per år (ratio av geometrisk gjennomsnitt 0,974; 95 % KI 0,969 til 0,980; p < 0,0001).

De forhåndsspesifiserte sekundære endepunktene ble undersøkt sekvensielt. Det sekundære, kombinerte hovedendepunktet (ADPKD-utvikling) var tiden til flere kliniske hendelser, som:

- 1) Forverring av nyrefunksjon (definert som vedvarende [reprodusert over minst to uker] 25 % reduksjon i resiprok serumkreatinin under behandling [fra avslutning av titreringsfasen til siste kontroll på legemiddel])
- 2) Medisinsk signifikant nyresmerte (definert som krav om sykmelding, last resort-analgetika, narkotiske og antinociceptive, radiologiske eller kirurgiske intervensjoner)
- 3) Forverring av hypertensjon
- 4) Forverring av albuminuri

Den relative raten av ADPKD-relaterte hendelser ble redusert med 13,5 % hos pasienter behandlet med tolvaptan (hasardratio, 0,87; 95 % CI, 0,78 til 0,97; p = 0,0095).

Resultatet av det sekundære, kombinerte hovedendepunktet er hovedsakelig tilskrevet effekt på forverring av nyrefunksjon og medisinsk signifikant nyresmerte. Nyrefunksjonshendelsene var 61,4 % mindre sannsynlige for tolvaptan, sammenlignet med placebo (hasardratio, 0,39; 95 % KI, 0,26 til 0,57; nominell $p < 0,0001$), mens nyresmerte-hendelser var 35,8 % mindre sannsynlige hos pasienter behandlet med tolvaptan (hasardratio, 0,64; 95 % KI, 0,47 til 0,89; nominell $p = 0,007$). I motsetning til dette, var det ingen effekt av tolvaptan på verken utvikling av hypertensjon eller albuminuri.

TEMPO 4:4 er en åpen forlengelsesstudie som inkluderte 871 pasienter som fullførte TEMPO 3:4 fra 106 sentre i 13 land. Denne studien evaluerte effektene av tolvaptan med hensyn til sikkerhet, TKV og eGFR hos pasienter som har fått aktiv behandling i 5 år (tidlig behandling) sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i 3 år, deretter aktiv behandling i 2 år (behandlet med forsinkelse).

Det primære endepunktet for TKV ga ikke en forskjell i endring ($-1,7\%$), i løpet av den 5-årige behandlingen, mellom pasienter som ble behandlet tidlig og forsinket ved den forhåndsdefinerte terskelen for statistisk signifikans ($p = 0,3580$). Begge gruppernes TKV vekstutvikling ble nedsatt i forhold til placebo i de første 3 årene, noe som antyder at pasienter behandlet med tolvaptan både tidlig og forsinket får nytte av behandlingen i liknende grad.

Et sekundært endepunkt som tester varigheten av positive effekter på nyrefunksjonen, indikerte at bevaring av eGFR observert på slutten av TEMPO 3:4-pivotalstudien (3,01 til 3,34 ml/min/1,73 m² ved oppfølgingsbesøk 1 og 2) kunne bevares ved åpen behandling. Denne forskjellen ble opprettholdt i den forhåndsdefinerte MMRM-analysen (*mixed effect model repeat measurement*) (3,15 ml/min/1,73 m², 95 % KI 1,462 til 4,836, $p = 0,0003$) og med sensitivitetsanalyser hvor baseline for eGFR-data ble videreført (2,64 ml/min/1,73 m², 95 % KI 0,672 til 4,603, $p = 0,0086$). Disse dataene tyder på at tolvaptan kan senke hastigheten av reduksjon i nyrefunksjon, og at disse fordelene vedvarer i løpet av behandlingen.

Langtidsdata er for tiden ikke tilgjengelig for å vise om langtidsbehandling med tolvaptan fortsetter å senke hastigheten av reduksjon i nyrefunksjon og påvirke kliniske manifestasjoner av ADPKD, inkludert forlenget tid til start av endefasen av nyresykdommen.

Genotyping for *PKD1*- og *PKD2*-gener ble utført hos flesteparten av pasientene som ble med i den åpne forlengelsesstudien (TEMPO 4:4), men resultatene er foreløpig ikke kjent.

Etter ytterligere 2 år med tolvaptan-behandling, totalt 5 års tolvaptan-behandling, har ingen nye sikkerhetssignaler blitt identifisert.

Den internasjonale, placebokontrollerte, dobbeltblinde, fase 3 multisenterstudien 156-13-210 med randomisert seponering sammenlignet effekten og sikkerheten av tolvaptan (45 mg/dag til 120 mg/dag) med placebo hos pasienter som var i stand til å tolerere tolvaptan under en titrerings- og innkjøringsperiode med tolvaptan på 5 uker. Studien brukte en modell med randomisert seponering for å selekttere pasienter som var i stand til å tolerere tolvaptan i en 5-ukers, enkeltblind pre-randomisert periode som bestod av en titreringsperiode på 2 uker og en innkjøringsperiode på 3 uker. Modellen ble brukt for å minimere påvirkningen av tidlig seponering og manglende data ved studiens endepunkter. Totalt 1370 pasienter (alder 18 år til 65 år) med CKD med en eGFR mellom 25 og 65 ml/min/1,73 m² hvis yngre enn 56 år, eller en eGFR mellom 25 og 44 ml/min/1,73 m², pluss eGFR-reduksjon $> 2,0$ ml/min/1,73 m²/år hvis mellom 56 år til 65 år, ble randomisert til enten tolvaptan ($n = 683$) eller placebo ($n = 687$) og ble behandlet i en periode på 12 måneder.

For randomiserte pasienter var baseline for gjennomsnittlig eGFR 41 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) og historisk TKV, tilgjengelig hos 318 (23 %) av pasientene, i gjennomsnitt 2,026 ml. Omtrent 5 %, 75 % og 20 % hadde en eGFR på henholdsvis 60 ml/min/1,73 m² eller større (CKD stadium 2), eller mindre enn 60 og større enn 30 ml/min/1,73 m² (CKD stadium 3) eller mindre enn 30 men større enn 15 ml/min/1,73 m² (CKD stadium 4). CKD stadium 3 kan deles videre inn i stadium 3a 30 %, (eGFR 45 ml/min/1,73 m² til mindre enn 60 ml/min/1,73 m²) og stadium 3b 45 %, (eGFR mellom 30 og 45 ml/min/1,73 m²).

Det primære endepunktet til studien var endring av eGFR fra baseline-nivåer før behandling til vurdering etter behandling. Hos pasienter behandlet med tolvaptan var reduksjonen i eGFR signifikant mindre enn hos pasienter behandlet med placebo ($p < 0,0001$). Behandlingsforskjellen i eGFR-endring

observert i denne studien er 1,27 ml/min/1,73 m², som representerer en reduksjon på 35 % i LS gjennomsnitt av endring i eGFR på -2,34 ml/min/1,73 m² i tolvaptan-gruppen i forhold til en endring på -3,61 ml/min/1,73 m² i placebo-gruppen observert over 1 år. Det sekundære hovedendepunktet var en sammenligning av effekt av tolvaptanbehandling i forhold til placebo når det gjaldt reduksjon av nedgangen i eGFR-stigning på årsbasis på tvers av alle målte tidspunkter i studien. Disse dataene viste også signifikant nytte av tolvaptan i forhold til placebo ($p < 0,0001$).

Undergruppeanalyse av primært og sekundært endepunkt av CKD-stadiet fant liknende, konsistente behandlingseffekter relatert til placebo for pasienter på stadiene 2, 3a, 3b og tidlig stadium 4 (eGFR 25 til 29 ml/min/1,73 m²) ved baseline.

En forhåndsdefinert undergruppeanalyse tydet på at tolvaptan hadde mindre effekt hos pasienter over 55 år, en liten undergruppe med en vesentlig saktere hastighet på eGFR-reduksjon.

Pediatrik 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 pediatrike populasjonen ved polycystisk nyresykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes tolvaptan raskt med maksimal plasmakonsentrasjon som inntreffer ca. to timer etter dosering. Den absolutte biotilgjengeligheten til tolvaptan er ca. 56 %. Samtidig administrasjon av tolvaptan med et fettrikt måltid ga opptil en dobling av maksimal konsentrasjon av tolvaptan, men uten endring i AUC. Selv om klinisk relevans av dette funnet ikke er kjent, bør morgendosen tas fastende for å minimere den unødvendige risikoen ved å øke maksimal eksponering (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Etter orale enkeltdoser på ≥ 300 mg synes maksimal plasmakonsentrasjon å flate ut, muligens på grunn av metning av absorpsjonen. Tolvaptan bindes reversibelt (98 %) til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Tolvaptan metaboliseres i omfattende grad i leveren nesten utelukkende av CYP3A. Tolvaptan er et svakt CYP3A4-substrat og har tilsynelatende ikke noen hemmende aktivitet. *In vitro*-studier indikerte at tolvaptan ikke har noen hemmende virkning på CYP3A. Fjorten metabolitter er identifisert i plasma, urin og feces og alle bortsett fra én metaboliseres også av CYP3A. Bare oksobutyrynsyre-metabolitten er til stede med mer enn 10 % av total radioaktivitet i plasma. Alle de andre metabolittene er til stede med lavere konsentrasjoner enn tolvaptan. Tolvaptan-metabolitter har lite til intet bidrag til den farmakologiske effekten av tolvaptan; alle metabolitter har ingen eller svak antagonistaktivitet overfor humane V2-reseptorer sammenlignet med tolvaptan. Den terminale halveringstiden er ca. 8 timer og steady-state-konsentrasjonen av tolvaptan oppnås etter den første dosen.

Eliminasjon

Mindre enn 1 % av intakt virkestoff skilles ut uomdannet i urinen. Studier med radioaktivt merket tolvaptan viste at 40 % av radioaktiviteten ble gjenfunnet i urinen og 59 % ble gjenfunnet i feces, hvor uomdannet tolvaptan utgjorde 32 % av radioaktiviteten. Tolvaptan er kun en liten komponent i plasma (3 %).

Linearitet/ikke-linearitet

Etter orale enkeltdoser viser C_{max}-verdiene mindre enn dose-proporsjonale økninger fra 30 mg til 240 mg og deretter et platå ved doser fra 240 mg til 480 mg. AUC øker lineært.

Etter flere daglige doser på 300 mg økte eksponering av tolvaptan kun 6,4 ganger sammenlignet med en dose på 30 mg. For delte dose-regimer på 30 mg/dag, 60 mg/dag og 120 mg/dag hos ADPKD-pasienter øker eksponering av tolvaptan (AUC) lineært.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Alder

Clearance av tolvaptan påvirkes ikke signifikant av alder.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) på farmakokinetikken til tolvaptan ble undersøkt i 87 pasienter med leversykdom forårsaket av ulike årsaker. Ingen klinisk signifikante endringer er sett i clearance for doser mellom 5 mg til 60 mg. Svært begrenset informasjon foreligger hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). I en farmakokinetisk populasjonsanalyse utført med pasienter med leverødem, var AUC for tolvaptan hos pasientene med alvorlig (Child-Pugh klasse C) og mild til 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 utført med pasienter med ADPKD, økte konsentrasjoner av tolvaptan, sammenlignet med friske forsøkspersoner, når nyrefunksjonen sank under eGFR på 60 ml/min/1,73 m². En reduksjon i eGFR_{CKD-EPI} fra 72,2 til 9,79 (ml/min/1,73 m²) ble assosiert med en 32 % reduksjon i total kroppsclearance.

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. Teratogenisitet ble observert hos kaniner gitt 1000 mg/kg/dag (2,6 ganger eksponering ved maksimalt anbefalt dose for mennesker på 120 mg/dag). Ingen teratogene effekter ble sett hos kaniner ved 300 mg/kg/dag (1,2 ganger eksponering ved maksimalt anbefalt dose for mennesker på 120 mg/dag). I en peri- og post-natal studie på rotter ble forsinket ossifikasjon og redusert vekt hos avkommet sett ved den høye dosen på 1000 mg/kg/dag.

To fertilitetsstudier i rotter viste effekt på foreldregenerasjonen (reduisert matinntak og kroppsvektøkning, spyttsekresjon), men tolvaptan påvirket ikke reproduktiv ytelse hos hanrotter og det var ingen effekt på fostrene. Hos hunnrottene ble unormal egglosningssyklus sett i begge studier. NOAEL-verdien (no observed adverse effect level) på reproduksjonsevnen hos hunnrotter (100 mg/kg/dag) var ca. 4,4 ganger eksponering ved maksimal anbefalt dose for mennesker på 120 mg/dag.

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/aluminium/PVC og foliedeksel av papir/PET/aluminumsfolie.

Tolvaptan Teva B.V. 15 mg tabletter

Blister med 7 eller 28 tabletter

Endoseblister med 7 x 1 tablett

Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter

Blister med 7 eller 28 tabletter

Endoseblister med 7 x 1 tablett

Tolvaptan Teva B.V. 15 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 45 mg tabletter

14 tabletter i 1 blister med 7 x 15 mg og 7 x 45 mg tabletter

28 tabletter i 2 blistere med 7 x 15 mg og 7 x 45 mg tabletter

56 tabletter i 4 blistere med 7 x 15 mg og 7 x 45 mg tabletter

56 x 1 tablett i 4 endoseblistere med 7 x 1 15 mg og 7 x 1 45 mg tablett

Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 60 mg tabletter

14 tabletter i 1 blister med 7 x 30 mg og 7 x 60 mg tabletter

28 tabletter i 2 blistere med 7 x 30 mg og 7 x 60 mg tabletter

56 tabletter i 4 blistere med 7 x 30 mg og 7 x 60 mg tabletter

56 x 1 tablett i 4 endoseblistere med 7 x 1 30 mg og 7 x 1 60 mg tablett

Tolvaptan Teva B.V. 30 mg tabletter + Tolvaptan Teva B.V. 90 mg tabletter

14 tabletter i 1 blister med 7 x 30 mg og 7 x 90 mg tabletter

28 tabletter i 2 blistere med 7 x 30 mg og 7 x 90 mg tabletter

56 tabletter i 4 blistere med 7 x 30 mg og 7 x 90 mg tabletter

56 x 1 tablett i 4 endoseblistere med 7 x 1 30 mg og 7 x 1 90 mg tablett

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15 mg: 18-12483
30 mg: 18-12484
15 mg + 45 mg: 18-12521
30 mg + 60 mg: 18-12523
30 mg + 90 mg: 18-12524

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. april 2020

10. OPPDATERINGSDATO

05.04.2023