

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolvaptan Hexal 15 mg tabletter
Tolvaptan Hexal 30 mg tabletter
Tolvaptan Hexal 15 mg + 45 mg tabletter
Tolvaptan Hexal 30 mg + 60 mg tabletter
Tolvaptan Hexal 30 mg + 90 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tolvaptan Hexal 15 mg tabletter

En tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

Hjälpämnen med känd effekt

En 15 mg tablett innehåller cirka 38 mg laktos (som monohydrat).

Tolvaptan Hexal 30 mg tabletter

En tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

Hjälpämnen med känd effekt

En 30 mg tablett innehåller cirka 77 mg laktos (som monohydrat).

Tolvaptan Hexal 45 mg tabletter

En tablett innehåller 45 mg tolvaptan.

Hjälpämnen med känd effekt

En 45 mg tablett innehåller cirka 115 mg laktos (som monohydrat).

Tolvaptan Hexal 60 mg tabletter

En tablett innehåller 60 mg tolvaptan.

Hjälpämnen med känd effekt

En 60 mg tablett innehåller cirka 153 mg laktos (som monohydrat).

Tolvaptan Hexal 90 mg tabletter

En tablett innehåller 90 mg tolvaptan.

Hjälpämnen med känd effekt

En 90 mg tablett innehåller cirka 230 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Tolvaptan Hexal 15 mg tabletter

Vit till benvit, trekantig (större axel: 6 mm, mindre axel: 6 mm), präglad med "C6" på ena sidan.

Tolvaptan Hexal 30 mg tabletter

Vit till benvit, rund (diameter: 8 mm), präglad med "C7" på ena sidan.

Tolvaptan Hexal 45 mg tabletter

Vit till benvit, fyrkantig (9 mm på ena sidan), präglad med "C8" på ena sidan.

Tolvaptan Hexal 60 mg tabletter

Vit till benvit, modifierat rektangulär (större axel: 11 mm, mindre axel: 7 mm), präglad med "C9" på ena sidan.

Tolvaptan Hexal 90 mg tabletter

Vit till benvit, femsidig (större axel: 11 mm, mindre axel: 12 mm, präglad med "C10" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tolvaptan Hexal är avsett för att bromsa progress av cystbildning och njurinsufficiens hos vuxna med autosomal dominant polycystisk njursjukdom (ADPKD). Behandling initieras vid kronisk njursjukdom i CKD- stadium 1 till 4, hos patienter med evidens för snabbt progredierande sjukdom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Tolvaptanbehandling måste sättas in och övervakas under ledning av läkare med specialkunskap om hantering av ADPKD och fullständig kännedom om riskerna med tolvaptanbehandling inklusive levertoxicitet och övervakningskrav (se avsnitt 4.4).

Dosering

Tolvaptan Hexal administreras två gånger dagligen i regimer med delade doser på 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg eller 90 mg + 30 mg. Morgondosen tas minst 30 minuter före frukosten. Den andra dagliga dosen kan tas med eller utan mat. Enligt dessa regimer med delade doser är de totala dagliga doserna 60 mg, 90 mg eller 120 mg.

Dostitrering

Den inledande dosen är 60 mg tolvaptan per dag som en delad dos på 45 mg + 15 mg (45 mg tas vid uppvaknandet och före frukosten och 15 mg tas 8 timmar senare). Den inledande dosen ska titreras uppåt till en regim med delade doser på 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per dag och sedan till en målregim med delade doser på 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) per dag, om detta tolereras, med minst en veckas intervall mellan titreringarna. Dostitrering måste göras med försiktighet så att man kan försäkra sig om att höga doser inte tolereras dåligt på grund av alltför snabb upptitrering. Patienter kan nedtitreras till lägre doser baserat på tolerabilitet. Patienter måste underhållsbehandlas på den högsta tolvaptandos som kan tolereras.

Målet med dostitrering är att blockera vasopressinaktiviteten vid njurens V2-receptor så fullständigt och konstant som möjligt, samtidigt som en acceptabel vätskebalans upprätthålls (se avsnitt 4.4).

Mätningar av urinosmolalitet rekommenderas för att övervaka om vasopressinhämningen är tillräcklig. Regelbundna kontroller av plasmaosmolalitet eller serumnatrium (för att beräkna plasmaosmolaritet) och/eller kroppsvikt bör övervägas för att övervaka risken för dehydrering sekundärt till aquaresis-effekterna av tolvaptan om patientens vattenintag skulle vara för lågt.

Säkerhet och effekt för Tolvaptan Hexal i CKD-stadium 5 har inte utretts tillräckligt och därför ska tolvaptanbehandlingen avbrytas om njurinsufficiensen progredierar till CKD-stadium 5 (se avsnitt 4.4).

Behandlingen måste avbrytas om förmågan att dricka eller tillgången till vatten är begränsad (se avsnitt 4.4).

Tolvaptan får inte tas tillsammans med grapefruktjuice (se avsnitt 4.5). Patienter ska instrueras att dricka tillräckliga mängder vatten eller andra vattenbaserade vätskor (se avsnitt 4.4).

Dosjustering för patienter som tar starka CYP3A-hämmare

För patienter som tar starka CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5) måste tolvaptandoserna sänkas enligt följande:

Daglig delad tolvaptandos	Sänkt dos (en gång dagligen)
90 mg + 30 mg	30 mg (ytterligare sänkning till 15 mg om 30 mg inte tolereras väl)
60 mg + 30 mg	30 mg (ytterligare sänkning till 15 mg om 30 mg inte tolereras väl)
45 mg + 15 mg	15 mg

Dosjusteringar för patienter som tar måttliga CYP3A-hämmare

För patienter som tar måttliga CYP3A-hämmare måste tolvaptandoserna sänkas enligt följande:

Daglig delad tolvaptandos	Sänkt delad dos
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Ytterligare sänkningar måste övervägas om patienter inte kan tolerera de sänkta tolvaptandoserna.

Särskilda populationer

Äldre population

Plasmakoncentrationer av tolvaptan påverkas inte av stigande ålder. Det finns begränsade data om säkerhet och effekt för tolvaptan hos ADPKD-patienter över 55 år (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Tolvaptan är kontraindicerat till patienter med anuri (se avsnitt 4.3).

Dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt njurfunktion.

Inga kliniska prövningar har utförts på patienter med index för glomerulär filtrationshastighet på < 10 ml/min eller på patienter som genomgår dialys. Risken för leverskador hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (dvs. en beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] på < 20) kan vara förhöjd; dessa patienter ska övervakas noga avseende levertoxicitet. Data för patienter i tidigt CKD-stadium 4 är mer begränsade än för patienter i stadium 1, 2 eller 3 (se avsnitt 5.1). Det finns begränsade data för patienter i sent CKD-stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Det saknas uppgifter för patienter i CKD-stadium 5. Tolvaptanbehandlingen ska avbrytas om njursvikten progredierar till CKD-stadium 5 (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

För patienter med gravt nedsatt leverfunktion måste nyttan och riskerna med Tolvaptan Hexal-behandling utvärderas noga. Patienter måste behandlas med försiktighet och leverenzymmer måste kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.4).

Tolvaptan Hexal är kontraindicerat för patienter med förhöjda leverenzymmer och/eller tecken eller symtom på leverskada före insättningen av behandling som uppfyller kraven på permanent utsättning av tolvaptan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A och B).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tolvaptan för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Tolvaptan rekommenderas inte i den pediatrika åldersgruppen.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletter måste sväljas hela utan att tuggas och tillsammans med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot benzazepin eller benzazepinderivat (se avsnitt 4.4).
- Förhöjda leverenzymmer och/eller tecken eller symtom på leverskada före insättningen av behandling som uppfyller kraven på permanent utsättning av tolvaptan (se avsnitt 4.4).
- Anuri
- Volymförlust
- Hypernatremi
- Patienter som inte kan känna eller reagera på törst
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Idiosynkratisk levertoxicitet

Tolvaptan har associerats med idiosynkratiska förhöjningar av alanin- och aspartataminotransferaser (ALAT och ASAT) i blodet med sällsynta fall av samtidigt förhöjt totalt bilirubin.

Erfarenheten av tolvaptan vid ADPKD efter marknadsgodkännandet inkluderar rapport om akut leversvikt som krävt levertransplantation.

I en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning på patienter med ADPKD var tiden för debut av hepatocellulär skada (med ALAT-höjningar $> 3 \times \text{ULN}$) inom 3 till 14 månader efter insättning av behandling och dessa höjningar var reversibla, så att ALAT återgick till $< 3 \times \text{ULN}$ inom 1 till 4 månader. Dessa samtidiga höjningar var reversibla vid snabb utsättning av tolvaptan, men de utgör en potential för allvarlig leverskada. Liknande förändringar med andra läkemedel har associerats med potentialen att orsaka irreversibel och potentiellt livshotande leverskada (se avsnitt 4.8).

Förskrivande läkare måste följa nedanstående erforderliga säkerhetsåtgärder fullt ut.

För att minska risken för allvarlig och/eller irreversibel leverskada, krävs blodtester för levertransaminaser och bilirubin innan tolvaptan sätts in. Testerna ska fortsätta göras varje månad i 18 månader och därefter med regelbundna 3-månadersintervall. Samtidig övervakning avseende symtom som kan indicera leverskada (t.ex. trötthet, anorexi, illamående, obehag i övre högra delen av buken, kräkning, feber, utslag, klåda, mörk urin eller gulsot) rekommenderas.

Om en patient uppvisar onormala nivåer av ALAT, ASAT eller totalt bilirubin före insättning av behandling som uppfyller kriterierna för permanent utsättning (se nedan) är användningen av tolvaptan kontraindicerad (se avsnitt 4.3). I fall av onormala baslinjenivåer under gränserna för permanent utsättning kan behandling sättas in endast om den potentiella nyttan med behandling överväger de potentiella riskerna och leverfunktionstestning måste fortsätta med tätare frekvens. Råd från en hepatolog rekommenderas.

Under de första 18 behandlingsmånaderna kan tolvaptan endast ges till patienter vars läkare har fastställt att leverfunktionen medger fortsatt behandling.

Vid debuten av symtom eller tecken som är förenliga med leverskada eller om kliniskt signifikanta onormala höjningar av ALAT eller ASAT upptäcks under behandling, måste administreringen av tolvaptan omedelbart avbrytas och upprepade tester av ALAT, ASAT, totalt bilirubin och alkaliskt fosfat (AP) måste göras snarast möjligt (helst inom 48 till 72 timmar). Testning måste fortsätta med tätare frekvens tills symtom/tecken/laboratorieavvikelser stabiliseras eller går över, varefter tolvaptan kan återinsättas.

Enligt nuvarande klinisk praxis bör behandling med tolvaptan avbrytas vid bekräftelse på oförminskade eller stigande transaminasnivåer och sättas ut permanent om signifikanta höjningar och/eller kliniska symtom på leverskada kvarstår.

Rekommenderade riktlinjer för permanent utsättning inkluderar:

- ALAT eller ASAT > 8 gånger ULN
- ALAT eller ASAT > 5 gånger ULN i mer än 2 veckor
- ALAT eller ASAT > 3 gånger ULN och (totalt bilirubin > 2 gånger ULN eller internationell normaliserad kvot [INR] > 1,5)
- ALAT eller ASAT > 3 gånger ULN med kvarstående symtom på leverskada som anges ovan.

Om nivåerna av ALAT och ASAT kvarstår under 3 gånger ULN kan behandlingen med tolvaptan återinsättas med försiktighet, med frekvent övervakning vid samma eller lägre doser, eftersom transaminasnivåerna verkar stabiliseras hos vissa patienter under fortsatt behandling.

Tillgång till vatten

Tolvaptan kan ge upphov till biverkningar kopplade till vattenförlust, såsom törst, polyuri, nokturi och pollakiuri (se avsnitt 4.8). Därför måste patienter ha tillgång till vatten (eller andra vattenbaserade vätskor) och kunna dricka tillräckliga mängder av dessa vätskor (se avsnitt 4.2). Patienter måste instrueras att dricka vatten eller andra vattenbaserade vätskor vid första tecken på törst för att undvika alltför intensiv törst eller dehydrering.

Dessutom måste patienter dricka 1 till 2 glas vätska före sängdags oavsett om de är törstiga eller inte och fylla på med mer vätska under natten vid varje episod av nokturi.

Dehydrering

Volymstatus måste övervakas för patienter som tar tolvaptan eftersom behandling med tolvaptan kan leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Noggrann övervakning av kroppsvikten rekommenderas. En progressiv minskning av kroppsvikten kan vara ett tidigt tecken på progressiv dehydrering. Om dehydrering blir märkbar bör lämpliga åtgärder vidtas, vilka kan inkludera behovet av att avbryta eller sänka dosen av tolvaptan och öka vätskeintaget. Särskild försiktighet måste vidtas för patienter med sjukdomar som försämrar lämpligt vätskeintag eller som löper ökad risk för vattenförlust, t.ex. i fall av kräkning eller diarré.

Obstruktion av urinutflöde

Urinutflöde måste säkras. Patienter med partiell obstruktion av urinutflödet, t.ex. patienter med prostatahypertrofi eller försämrad miktions, löper en ökad risk för att utveckla akut urinretention.

Vätske- och elektrolytbalans

Vätske- och elektrolytstatus måste övervakas för alla patienter. Administrering av tolvaptan inducerar riklig utsöndring av elektrolytfritt vatten (aquaresis) och kan orsaka dehydrering och höjningar av serumnatrium (se avsnitt 4.8) och är kontraindicerat till patienter med hypernatremi (se avsnitt 4.3). Därför måste serumkreatinin, elektrolyter och symtom på elektrolytobalans (t.ex. yrsel, svimning, palpitationer, konfusion, svaghet, ostadig gång, hyperreflexi, krampanfall, koma) bedömas före samt efter starten av tolvaptan för att övervaka eventuell dehydrering.

Vid långvarig behandling måste elektrolyter kontrolleras minst var tredje månad.

Onormalt serumnatrium

Avvikelser i serumnatrium (hyponatremi eller hypernatremi) före behandlingen måste korrigeras innan tolvaptanbehandling inleds.

Anafylaxi

Efter godkännandet för försäljning har anafylaxi (inklusive anafylaktisk chock och generaliserat utslag) rapporterats vid enstaka tillfällen efter administrering av tolvaptan. Denna typ av reaktion uppkom efter den första administreringen av tolvaptan. Patienterna måste monitoreras noggrant under behandlingen. Patienter med kända överkänslighetsreaktioner mot benzazepin eller benzazepinderivat (t.ex. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) kan löpa risk för överkänslighetsreaktioner mot tolvaptan (se avsnitt 4.3).

Om en anafylaktisk reaktion eller andra allvarliga allergiska reaktioner uppkommer, måste administreringen av tolvaptan upphöra omedelbart och lämplig behandling sättas in. Eftersom överkänslighet är en kontraindikation (se avsnitt 4.3) får behandling aldrig sättas in igen efter en anafylaktisk reaktion eller andra allvarliga allergiska reaktioner.

Diabetes mellitus

Diabetespatienter med en förhöjd glukoskoncentration (t.ex. högre än 300 mg/dl) kan uppvisa pseudohyponatremi. Detta tillstånd måste uteslutas före och under behandling med tolvaptan.

Tolvaptan kan orsaka hyperglykemi (se avsnitt 4.8). Därför måste diabetespatienter som behandlas med tolvaptan följas noggrant. Detta gäller särskilt patienter med otillräckligt kontrollerad typ II-diabetes.

Ökningar av urinsyra

Minskad urinsyraclearance via njuren är en känd effekt av tolvaptan. I en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning av patienter med ADPKD, rapporterades potentiellt kliniskt signifikant ökad urinsyra (högre än 10 mg/dl) med en högre frekvens hos tolvaptanpatienter (6,2 %) jämfört med placebobehandlade patienter (1,7 %). Biverkningar i form av gikt rapporterades mer frekvent för tolvaptanbehandlade patienter (28/961, 2,9 %) än för patienter som fick placebo (7/483, 1,4 %). Dessutom observerades ökad användning av allopurinol och andra läkemedel som används för att behandla gikt i den dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningen. Effekter på serumurinsyra kan hänföras till de reversibla renala hemodynamiska förändringar som uppkommer som svar på tolvaptans effekter på urinosmolalitet och kan vara kliniskt relevanta. Händelser med ökad urinsyra och/eller gikt var emellertid inte allvarliga och ledde inte till att behandlingen avbröts i den dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningen. Urinsyrakoncentrationer bör utvärderas före insättning av behandling med tolvaptan, och när det är indicerat under behandlingen baserat på symtom.

Effekt av tolvaptan på glomerulär filtrationshastighet (GFR)

En reversibel minskning av GFR har observerats i ADPKD-prövningar vid insättningen av tolvaptanbehandling.

Kronisk njursjukdom

Det finns begränsade data om säkerhet och effekt för tolvaptan hos patienter i sent CKD-stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Det finns inga data för patienter i CKD-stadium 5. Tolvaptan-behandlingen ska avbrytas om njursvikten progredierar till CKD-stadium 5.

Laktos

Tolvaptan Hexal innehåller laktos som hjälpämne. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill «natriumfritt».

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för tolvaptan

CYP3A-hämmare

Samtidig användning av läkemedel som är måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) eller starka CYP3A-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin) ökar tolvaptanexponeringen.

Samtidig administrering av tolvaptan och ketokonazol ledde till en ökning på 440 % av arean under kurvan för tid-koncentration (AUC) och en ökning på 248 % av maximal observerad plasmakoncentration (C_{max}) för tolvaptan.

Samtidig administrering av tolvaptan och flukonazol, som är en måttlig CYP3A-hämmare, ledde till en ökning på 200 % av AUC och en ökning på 80 % av C_{max} för tolvaptan.

Samtidig administrering av tolvaptan och grapefruktjuice, en måttlig till stark CYP3A-hämmare, gav en fördubbling av maximala tolvaptankoncentrationer (C_{max}).

Dossänkning av tolvaptan rekommenderas för patienter medan de tar måttliga eller starka CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.2). Patienter som tar måttliga eller starka CYP3A-hämmare måste hanteras med försiktighet, särskilt om CYP3A-hämmarna tas oftare än en gång per dag.

CYP3A-inducerare

Samtidig användning av läkemedel som är starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin) sänker exponering och effekt av tolvaptan. Samtidig administrering av tolvaptan och rifampicin sänker C_{max} och AUC för tolvaptan med cirka 85 %. Därför bör samtidig administrering av tolvaptan och starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenytoin, karbamazepin och johannesört) undvikas.

Samtidig administrering med läkemedel som ökar serumnatriumkoncentration

Det finns ingen erfarenhet från kontrollerade kliniska prövningar med samtidig användning av tolvaptan och hyperton natriumkloridlösning, orala natriumformuleringar och läkemedel som ökar serumnatriumkoncentration. Läkemedel med högt natriuminnehåll, t.ex. analgetiska bruspreparat och vissa natriuminnehållande behandlingar för dyspepsi kan också öka serumnatriumkoncentrationen. Samtidig användning av tolvaptan och läkemedel som ökar serumnatriumkoncentration kan leda till en högre risk för att utveckla hypernatremi (se avsnitt 4.4) och rekommenderas därför inte.

Diuretika

Tolvaptan har inte studerats omfattande för ADPKD i kombination med diuretika. Samtidigt som det inte verkar finnas någon synergistisk eller additiv effekt av samtidig användning av tolvaptan med loop-diuretika och tiaziddiuretika, har varje klass av diuretika potentialen att leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Om dehydrering eller njurdysfunktion blir märkbar, måste lämpliga åtgärder sättas in, vilket kan innefatta behovet av att avbryta eller sänka doser av tolvaptan och/eller diuretika och ökat vätskeintag. Andra potentiella orsaker till njurdysfunktion eller dehydrering måste utredas och åtgärdas.

Effekt av tolvaptan på farmakokinetiken för andra läkemedel

CYP3A-substrat

Hos friska försökspersoner hade tolvaptan, som är CYP3A-substrat, ingen effekt på plasmakoncentrationerna för vissa andra CYP3A-substrat (t.ex. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan ökade plasmanivåerna av lovastatin med 1,3 till 1,5 gånger. Även om denna ökning saknar klinisk relevans, indicerar den att tolvaptan potentiellt kan öka exponeringen för CYP3A4-substrat.

Transportsubstrat

P-glykoproteinsubstrat: In vitro-studier indikerar att tolvaptan är ett substrat och en kompetitiv hämmare av P-glykoprotein (P-gp). Steady state-digoxinkoncentrationer ökades (1,3 gånger i maximal observerad plasmakoncentration [C_{max}] och 1,2 gånger i area under kurvan för plasmakoncentration-tid under doseringsintervallet [AUC_τ]) vid samtidig administrering med flera doser av tolvaptan på 60 mg en gång dagligen. Patienter som får digoxin eller andra P-gp-substrat med smal terapeutisk bredd

(t.ex. dabigatran) måste därför hanteras med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter när de behandlas med tolvaptan.

OATP1B1/OAT3/BCRP och OCT1: In vitro-studier indikerar att tolvaptan eller dess oxo-smörsyrametabolit kan ha potentialen att hämma transportörerna OATP1B1, OAT3, BCRP och OCT1. Samtidig administrering av tolvaptan (90 mg) och BCRP-substratet rosuvastatin (5 mg) medförde en ökning av C_{max} och AUC_t för rosuvastatin med 54 % respektive 69 %. Om substrat av BCRP (t.ex. sulfasalazin) administreras samtidigt som tolvaptan, måste patienter hanteras med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter av dessa läkemedel.

Administrering av rosuvastatin (OATP1B1-substrat) eller furosemid (OAT3-substrat) till friska försökspersoner med förhöjda plasmakoncentrationer av oxo-smörsyrametabolit (hämmare av OATP1B1 och OAT3) medförde ingen betydande förändring av farmakokinetiken för rosuvastatin eller furosemid. Statiner som ofta användes i den pivotala fas 3-prövningen av tolvaptan (t.ex. rosuvastatin och pitavastatin) är substrat av OATP1B1 eller OATP1B3, men ingen skillnad kunde dock observeras i biverkningsprofilen under den pivotala fas 3-prövningen för tolvaptan vid ADPKD. Om substrat av OCT1 (t.ex. metformin) administreras samtidigt som tolvaptan, måste patienter hanteras med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter av dessa läkemedel.

Diuretika eller icke-diuretiska anti-hypertensiva läkemedel

Blodtryck i stående ställning mättes inte rutinemässigt i ADPKD-prövningar. Därför kan en risk för ortostatisk/postural hypotoni på grund av en farmakodynamisk interaktion med tolvaptan inte uteslutas.

Samtidig administrering med vasopressinanaloger

Förutom dess renala aquaresis-effekt (ökar utsöndring av elektrolytfritt vatten), kan tolvaptan blockera vaskulära vasopressin V₂-receptorer som är involverade i frisättningen av koagulationsfaktorer (t.ex. von Willebrand-faktor) från endotelceller. Därför kan effekten av vasopressinanaloger, t.ex. desmopressin, försvagas hos patienter som använder sådana analoger för att förhindra eller kontrollera blödning när de administreras samtidigt med tolvaptan. Vi rekommenderar inte administrering av Tolvaptan Hexal samtidigt med vasopressinanaloger.

Rökning och alkohol

Data relaterade till rökning- eller alkoholanamnes i ADPKD-prövningar är alltför begränsade för att man ska kunna fastställa möjliga interaktioner mellan rökning eller alkohol och effekt och säkerhet för ADPKD-behandling med tolvaptan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tolvaptan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Tolvaptan rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Tolvaptan Hexal är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om tolvaptan utsöndras i bröstmjolk. Studier på råttor har visat utsöndring av tolvaptan i modersmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Tolvaptan Hexal är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tolvaptan Hexal har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon eller användning av maskiner måste man ta hänsyn till att det ibland kan förekomma yrsel, asteni eller trötthet.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De farmakodynamiskt förutsägbara och oftast rapporterade biverkningarna är törst, polyuri, nokturi och pollakiuri som uppkommer hos cirka 55 %, 38 %, 29 % respektive 23 % av patienterna. Tolvaptan har dessutom associerats med idiosynkratiska förhöjningar av alaninaminotransferas (ALAT; 4,4 %) och aspartataminotransferas (ASAT; 3,1 %) i blodet i sällsynta fall av samtidigt förhöjt totalt bilirubin (0,2 %).

Biverkningslista i tabellform

Förekomsten av läkemedelsbiverkningar associerade med tolvaptanbehandling är sammanställd i tabellform nedan. Tabellen är baserad på biverkningar som rapporterats i kliniska studier och/eller vid användning efter marknadsintroduktion.

Alla biverkningar anges enligt organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras i respektive frekvenskategori efter fallande svårighetsgrad.

Frekvensen av biverkningar som rapporterats vid användning efter marknadsintroduktion kan inte fastställas eftersom de baseras på spontana rapporter. Följaktligen klassificeras frekvensen av dessa biverkningar som "ingen känd frekvens".

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Anafylaktisk chock, Generaliserat utslag
Metabolism och nutrition	Polydipsi	Dehydrering, Hypernatremi, Nedsatt aptit, Hyperurikemi, Hyperglykemi, Gikt		
Psykiska störningar		Insomni		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, Yrsel	Dysgeusi, Synkope		
Hjärtat		Palpitationer		

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Dyspné		
Magtarmkanalen	Diarré, Muntorrhet	Buksmärtor, Utspänd buk, Förstoppning, Dyspepsi, Gastroesofageal Refluxsjukdom		
Lever och gallvägar		Onormal leverfunktion		Akut leversvikt ¹
Hud och subkutan vävnad		Torr hud, Utslag, Klåda, Urtikaria		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, Muskelspasmer, Myalgi		
Njurar och urinvägar	Nokturi, Pollakiuri, Polyuri			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, Törst	Asteni		
Undersökningar		Höjt alaninaminotransferas, Höjt aspartataminotransferas, Viktminskning, Viktökning	Ökat bilirubin	Ökat kreatinfosfokinas i blodet

¹ observerat efter marknadsgodkännandet för tolvaptan vid ADPKD. Levertransplantation krävdes.

Beskrivning av selekterade biverkningar

Laboratoriefynd

En förhöjning ($> 3 \times$ övre normalgränsen [ULN]) av ALAT observerades hos 4,4 % (42/958) av de patienter som fick tolvaptan och 1,0 % (5/484) av de patienter som fick placebo, medan en förhöjning ($> 3 \times$ ULN) av ASAT observerades hos 3,1 % (30/958) av de patienter som fick tolvaptan och 0,8 % (4/484) av de patienter som fick placebo i en dubbelblind och placebokontrollerad prövning med ADPKD-patienter. Två (2/957; 0,2 %) av dessa tolvaptanbehandlade patienter, liksom en tredje patient från en öppen förlängningsprövning, uppvisade förhöjda leverenzymmer ($> 3 \times$ ULN) med samtidig höjning av totalt bilirubin ($> 2 \times$ ULN).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

4.9 Överdoser

Orala engångsdoser på upp till 480 mg (4 gånger den maximala rekommenderade dagliga dosen) och flergångsdoser på upp till 300 mg en gång dagligen i 5 dagar har tolererats väl i kliniska prövningar på friska försökspersoner. Det finns ingen specifik antidot för tolvaptanförgiftning. Tecknen och symtomen på en akut överdos kan väntas vara identiska med tecknen på alltför kraftig farmakologisk effekt: en ökning av koncentrationen av serumnatrium, polyuri, törst och dehydrering/hypovolemi.

Ingen mortalitet observerades hos råttor eller hundar efter orala engångsdoser på 2 000 mg/kg (högsta möjliga dos). En oral engångsdos på 2 000 mg/kg var dödlig hos möss och symtom på toxicitet hos påverkade möss inkluderade sänkt rörelseaktivitet, ostadig gång, tremor och hypotermi.

För patienter med misstänkt tolvaptanöverdos rekommenderas bedömning av vitala tecken, elektrolytkoncentrationer, EKG och vätskestatus. Lämplig ersättning av vatten och/eller elektrolyter måste fortsätta tills aquaresis avtar. Dialys är eventuellt inte effektivt när det gäller att avlägsna tolvaptan på grund av dess höga bindningsaffinitet för humant plasmaprotein (> 98 %).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diuretika, vasopressinantagonister, ATC-kod: C03XA01.

Verkningsmekanism

Tolvaptan är en vasopressinantagonist som specifikt blockerar bindningen av arginin vasopressin (AVP) vid V2-receptorerna i nefronets distala delar. Tolvaptans affinitet för den humana V2-receptorn är 1,8 gånger den för kroppseget AVP.

Farmakodynamisk effekt

De farmakodynamiska effekterna av tolvaptan har bestämts på friska försökspersoner och patienter med ADPKD från CKD-stadie 1 till 4. Effekter på utsöndring av fritt vatten och urinvolym är märkbara genom alla CKD-stadier med mindre absoluta effekter observerade vid senare stadier, vilket är förenligt med det minskande antalet av helt fungerande nefron. Akuta reduktioner av medelvärdet för njurens totala volym observerades efter 3 veckors behandling i samtliga CKD-stadier, från -4,6 % för CKD-stadium 1 till -1,9 % för CKD-stadium 4.

Klinisk effekt och säkerhet

Det primära fokuset för det kliniska programmet vid utveckling av tolvaptantabletter för behandling av ADPKD är en pivotal, multinationell, fas 3, randomiserad, placebokontrollerad singelstudie i vilken den långsiktiga säkerheten och effekten för perorala regimer av delade tolvaptandoser (titrerade mellan 60 mg/dag och 120 mg/dag) jämfört med placebo hos 1 445 vuxna patienter med ADPKD.

Totalt har 14 kliniska prövningar med tolvaptan genomförts i hela världen till stöd för ADPKD-indikationen; 8 kliniska prövningar i USA, 1 i Nederländerna, 3 i Japan, 1 i Korea och den multinationella, pivotala fas 3-prövningen.

Den pivotala fas 3-prövningen (TEMPO 3:4, 156-04-251) inkluderade patienter från 129 kliniker i Syd- och Nordamerika, Japan, Europa och andra länder. Det primära målet med denna kliniska prövning var att utvärdera den långsiktiga effekten av tolvaptan vid ADPKD genom förändringen av total njurvolym (TKV, normaliserad som procent) för tolvaptanbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade. I denna kliniska prövning randomiserades totalt 1 445 vuxna patienter (ålder 18 till 50 år) med evidens för snabbt progredierande, tidig ADPKD (som uppfyllde modifierade Ravine-kriterier, TKV $\geq$ 750 ml, beräknad kreatininclearance $\geq$ 60 ml/min) i förhållandet 2:1 till behandling med tolvaptan eller placebo. Patienter behandlades i upp till 3 år.

Grupperna som fick tolvaptan (n = 961) och placebo (n = 484) var väl matchade könsmässigt med en genomsnittsålder på 39 år. Inklusionskriterierna identifierade patienter som vid studiestart hade evidens för tidig sjukdomsprogress. Vid studiestart hade patienter en genomsnittlig beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) på 82 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration), och 79 % hade hypertoni och en medel-TKV på 1 692 ml (längdjusterad 972 ml/m). Cirka 35 % av patienterna befann sig i CKD-stadium 1, 48 % i CKD-stadium 2 och 17 % i CKD-stadium 3 (eGFRCKD-EPI). Dessa kriterier var användbara för att berika studiepopulationen med patienter som försämrades snabbt, och subgruppsanalyser baserat på stratifieringskriterier (ålder, TKV, GFR, albuminuri, hypertoni) indikerade att förekomsten av sådana riskfaktorer vid yngre åldrar förutsäger en snabbare sjukdomsprogress.

Resultaten av det primära effektmåttet, förändringshastigheten i TKV för patienter som randomiserats till tolvaptan (normaliserad som procent) jämfört med förändringshastigheten för patienter som fick placebo, var i hög grad statistiskt signifikant. Förändringshastigheten i TKV under 3 år var signifikant lägre för tolvaptanbehandlade patienter än för patienter som fick placebo: 2,80 % per år respektive 5,51 % per år (kvot för geometriskt medelvärde 0,974; 95 % CI, 0,969 till 0,980; p < 0,0001).

I förväg specificerade sekundära effektmått testades sekventiellt. Det första sekundära effektmåttet (ADPKD-progress) var tiden fram till multipla händelser av klinisk progress i form av:

- 1) försämrad njurfunktion (definierad som en kvarvarande [reproducerad under minst 2 veckor] reduktion på 25 % av reciprok serumkreatinin under behandling [från titreringens slut till sista besöket med läkemedelsbehandling])
- 2) medicinskt signifikant njursmäta (definierad som behov av sjukskrivning, -analgetika; narkotiska och anti-nociceptiva medel eller radiologiska och kirurgiska ingrepp)
- 3) förvärrad hypertoni
- 4) förvärrad albuminuri.

Den relativa frekvensen av ADPKD-relaterade händelser minskade med 13,5 % hos tolvaptanbehandlade patienter (riskkvot 0,87; 95 % CI, 0,78 till 0,97; p = 0,0095).

Resultatet av det viktiga sekundära samlade effektmåttet är främst relaterat till effekter på försämrad njurfunktion och medicinskt signifikant njursmäta. Njurfunktionshändelserna var 61,4 % mindre sannolika för tolvaptan jämfört med placebo (riskkvot 0,39; 95 % CI, 0,26 till 0,57; nominellt p-värde < 0,0001), medan händelser med njursmäta var 35,8 % mindre sannolika för tolvaptanbehandlade patienter (riskkvot 0,64; 95 % CI, 0,47 till 0,89; nominellt p-värde = 0,007). Däremot hade tolvaptan ingen effekt vare sig på progress av hypertoni eller albuminuri.

TEMPO 4:4 är en öppen förlängningsstudie med 871 patienter som genomfört TEMPO 3:4. Dessa hämtas från 106 kliniker i 13 olika länder. Prövningen utvärderade effekterna av tolvaptan med avseende på säkerhet, TKV och eGFR hos patienter som fått aktiv behandling i 5 år (tidig behandling), jämfört med patienter som behandlats med placebo i 3 år och därefter bytt till aktiv behandling i 2 år (uppskjuten behandling).

Det primära effektmålet för TKV visade ingen skillnad i förändring ($-1,7\%$) under den 5-åriga behandlingen mellan patientgrupperna med tidig respektive uppskjuten behandling vid den fördefinierade statistiska signifikansströskeln ($p = 0,3580$). Bägge gruppernas TKV-tillväxt saktades ned, jämfört med placebo under de 3 första åren, vilket tyder på att både patienter som fått tidig respektive uppskjuten tolvaptan-behandling haft likvärdig nytta av den.

Ett sekundärt effektmål som testade varaktigheten av positiva effekter på njurfunktionen visade att den bibehållna eGFR som iakttagits i slutet av den pivotala prövningen TEMPO 3:4 (3,01 till $3,34\text{ ml/min/1,73 m}^2$ vid uppföljningsbesök 1 och 2) kunnat bibehållas under den öppna behandlingen. Denna skillnad upprätthölls i den tidigare specificerade MMRM-analysen (Mixed effect Model Repeat Measurement, med $3,15\text{ ml/min/1,73 m}^2$, 95 % CI 1,462 till 4,836, $p = 0,0003$) och med känslighetsanalyser där eGFR-data från baslinjen förts över ($2,64\text{ ml/min/1,73 m}^2$, 95 % CI 0,672 till 4,603, $p = 0,0086$). Dessa data tyder på att tolvaptan kan sänka njurfunktionens försämringstakt, och att denna nytta kvarstår så länge behandlingen varar.

I nuläget finns inga tillgängliga långtidsdata som kan visa huruvida långtidsbehandling med tolvaptan fortsätter att sänka njurfunktionens försämringstakt och påverka det kliniska utfallet för ADPKD, inklusive fördröjd debut av njursjukdomens slutstadium.

Bestämning av genotyp för generna PKD1 och PKD2 utfördes hos flertalet av de patienter som ingick i den öppna förlängningsstudien (TEMPO 4:4) men resultaten är ännu inte kända.

Efter ytterligare 2 års tolvaptan-behandling, vilket innebar sammanlagt 5 års tolvaptan-behandling, identifierades inga nya säkerhetssignaler.

Den internationella, placebokontrollerade, dubbelblinda multicenterprövningen i fas 3 med randomiserad utsättning (156-13-210) jämförde effekt och säkerhet för tolvaptan (45 till 120 mg/dag) med placebo hos patienter som tolererat tolvaptan under en fem veckors titrerings- och inkörningsperiod med tolvaptan. Prövningen använde en design med randomiserad utsättning för att utöka med patienter som tolererat tolvaptan under en fem veckors enkelblindad period före randomiseringen, och bestod av en två veckor lång titreringsperiod och en tre veckor lång inkörningsperiod. Utformningen valdes för att minimera inverkan av tidigt avbrytande och uteblivna data för prövningens effektmått.

Sammanlagt 1 370 patienter (18 till 65 år) med kronisk njursjukdom (CKD) och eGFR mellan 25 och $65\text{ ml/min/1,73 m}^2$ för åldrar yngre än 56 år; eller eGFR mellan 25 och $44\text{ ml/min/1,73 m}^2$, plus minskning av eGFR $> 2,0\text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{år}$ för åldrarna 56 till 65 år, randomiserades antingen till tolvaptan ($n = 683$) eller placebo ($n = 687$) och behandlades i 12 månader.

För randomiserade patienter, var den genomsnittliga beräknade glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) vid baslinjen $41\text{ ml/min/1,73 m}^2$ (CKD-EPI) och historisk TKV, tillgänglig för 318 patienter (23 %), var i genomsnitt $2\,026\text{ ml}$. Cirka 5 % hade en eGFR på $60\text{ ml/min/1,73 m}^2$ eller mer (CKD-stadium 2), cirka 75 % hade mindre än 60 och mer än $30\text{ ml/min/1,73 m}^2$ (CKD-stadium 3) och cirka 20 % hade mindre än 30 men mer än $15\text{ ml/min/1,73 m}^2$ (CKD-stadium 4). CKD-stadium 3 kan ytterligare delas upp i steg 3a 30 %, (eGFR $45\text{ ml/min/1,73 m}^2$ till mindre än $60\text{ ml/min/1,73 m}^2$) och stadium 3b 45 %, (eGFR mellan 30 och $45\text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Prövningens primära effektmått var förändringen av beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) från baslinjenivåer före behandlingen till bedömning efter behandlingen. Hos patienter som behandlats med tolvaptan var minskningen av eGFR signifikant mindre än hos patienter som behandlades med placebo ($p < 0,0001$). Den behandlingsskillnad i eGFR-förändring som observerats i denna prövning är $1,27\text{ ml/min/1,73 m}^2$, vilket motsvarar en 35-procentig förändring av de genomsnittliga (minsta kvadratmetoden) förändringarna av eGFR med $-2,34\text{ ml/min/1,73 m}^2$ i tolvaptangruppen jämfört med

-3,61 ml/min/1,73 m² i placebogrupper, vilket iaktogs under loppet av ett år. Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var en jämförelse av effektiviteten av tolvaptanbehandling jämfört med placebo för att minska den årliga nedgången av eGFR-kurvan över alla uppmätta tidpunkter i prövningen. Dessa uppgifter visade också en signifikant nytta av tolvaptan jämfört med placebo ($p < 0,0001$).

Vid analys av undergrupper för primära och sekundära effektmått enligt CKD-stadium påvisades liknande, konsekventa behandlingseffekter jämfört med placebo för patienter i stadium 2, 3a, 3b samt tidigt stadium 4 (eGFR 25 till 29 ml/min/1,73 m²) vid baslinjen.

En fördefinierad undergruppsanalys antydde att tolvaptan hade mindre effekt hos patienter över 55 års ålder, som är en undergrupp med markant långsammare grad av eGFR-försämring.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller tolvaptan för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för polycystisk njursjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas tolvaptan snabbt och maximala plasmakoncentrationer uppkommer cirka 2 timmar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för tolvaptan är cirka 56 %. Om tolvaptan administrerades i samband med en måltid med högt fettinnehåll ökade de maximala koncentrationerna av tolvaptan upp till 2 gånger men AUC var oförändrad. Även om den kliniska relevansen av detta fynd är okänd, bör morgondosen tas på fastande mage för att minimera risken för ökad maximal exponering (se avsnitt 4.2).

Distribution

Efter orala engångsdoser av ≥ 300 mg, ser det ut som om de maximala plasmakoncentrationerna planar ut, möjligen beroende på saturation av absorption. Tolvaptan binds reversibelt (98 %) till plasmaproteiner.

Metabolism

Tolvaptan metaboliseras huvudsakligen i levern och nästan enbart av CYP3A. Tolvaptan är ett svagt CYP3A4-substrat och verkar sakna hämmande aktivitet. In vitro-studier indikerade att tolvaptan saknar hämmande aktivitet för CYP3A. Fjorton metaboliter har identifierats i plasma, urin och feces; alla utom en metaboliserades också av CYP3A. Endast oxo-smörsyrametaboliten förekommer i mer än 10 % av total plasmaradioaktivitet; alla andra förekommer i lägre koncentrationer än tolvaptan. Tolvaptanmetaboliter bidrar föga eller inte alls till den farmakologiska effekten av tolvaptan; alla metaboliter saknar eller har en svag antagonistaktivitet för humana V2-receptorer jämfört med tolvaptan. Den terminala elimineringshalveringstiden är cirka 8 timmar och steady state-koncentrationer av tolvaptan erhålls efter den första dosen.

Eliminering

Mindre än 1 % av intakt aktiv substans utsöndras oförändrad i urinen. Experiment med radioaktivt märkt tolvaptan visade att 40 % av radioaktiviteten återfanns i urinen och 59 % återfanns i feces, där oförändrat tolvaptan stod för 32 % av radioaktiviteten. Tolvaptan utgör endast en mindre komponent i plasma (3 %).

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter orala engångsdoser visar värdena för C_{max} mindre än dosproportionella öknings från 30 till 240 mg och sedan en plattå vid doser från 240 mg till 480 mg; AUC ökar linjärt.

Efter flergångsdosering en gång per dag av 300 mg, ökade tolvaptanexponeringen endast 6,4 gånger jämfört med en dos på 30 mg. Vid regimer med delade doser på 30 mg/dag, 60 mg/dag och 120 mg/dag till ADPKD-patienter, ökar tolvaptanexponeringen (AUC) linjärt.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Ålder

Clearance av tolvaptan påverkas inte signifikant av ålder.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A och B) på farmakokinetiken för tolvaptan undersöktes på 87 patienter med leversjukdom av olika orsaker. Inga kliniskt signifikanta förändringar av clearance har setts för doser från 5 mg till 60 mg. Mycket begränsad information är tillgänglig för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C).

I en populationsfarmakokinetisk analys för patienter med leverödem, var AUC för tolvaptan hos patienter med gravt (Child-Pugh-klass C) och lindrigt eller måttligt (Child-Pugh-klass A och B) nedsatt leverfunktion 3,1 respektive 2,3 gånger högre än hos friska försökspersoner.

Nedsatt njurfunktion

I en populationsfarmakokinetisk analys för patienter med ADPKD, var tolvaptankoncentrationerna högre än hos friska försökspersoner, när njurfunktionen sjönk under eGFR på 60 ml/min./1,73 m². En sänkning av eGFRCKD-EPI från 72,2 till 9,79 (ml/min./1,73 m²) associerades med en reduktion på 32 % av total kroppsclearance.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet eller karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Teratogenicitet noterades hos kaniner som fick 1 000 mg/kg/dag (2,6 gånger exponeringen vid maximal rekommenderad dos för människor på 120 mg/dag). Inga teratogena effekter sågs hos kaniner vid 300 mg/kg/dag (1,2 gånger exponeringen vid maximal rekommenderad dos för människor på 120 mg/dag).

I en peri- och postnatal studie på råttor sågs försenad benbildning och reducerad kroppsvikt hos ungarna vid den höga dosen på 1 000 mg/kg/dag.

Två fertilitetsstudier på råttor visade effekter på föräldragenerationen (minskad födokonsumtion och kroppsviktsökning, salivation), men tolvaptan påverkade inte reproduktionsprestandan hos hanar och det sågs inga effekter på fostren. Hos honor sågs onormala brunstcykler i båda studierna.

Den högsta dos vid vilken inga toxiska effekter har iakttagits (NOAEL) för påverkan på reproduktion hos honor (100 mg/kg/dag) var cirka 4,4 gånger exponeringen vid maximal rekommenderad dos för människor på 120 mg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Povidon
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tolvaptan Hexal 15 mg tabletter

7 eller 28 tabletter i ALU/PVC/alu/OPA-blister i en kartong.

Tolvaptan Hexal 30 mg tabletter

7 eller 28 tabletter i ALU/PVC/alu/OPA-blister i en kartong.

Tolvaptan Hexal 15 mg tabletter + Tolvaptan Hexal 45 mg tabletter

14 tabletter i 1 ALU/PVC/alu/OPA-blister med 7 × 15 mg och 7 × 45 mg tabletter i en kartong.
28 tabletter i 2 ALU/PVC/alu/OPA-blister med 7 × 15 mg och 7 × 45 mg tabletter i en kartong.
56 tabletter i 4 ALU/PVC/alu/OPA-blister med 7 × 15 mg och 7 × 45 mg tabletter i en kartong.

Tolvaptan Hexal 30 mg tabletter + Tolvaptan Hexal 60 mg tabletter

14 tabletter i 1 ALU/PVC/alu/OPA-blister med 7 × 30 mg och 7 × 60 mg tabletter i en kartong.
28 tabletter i 2 ALU/PVC/alu/OPA-blister med 7 × 30 mg och 7 × 60 mg tabletter i en kartong.
56 tabletter i 4 ALU/PVC/alu/OPA-blister med 7 × 30 mg och 7 × 60 mg tabletter i en kartong.

Tolvaptan Hexal 30 mg tabletter + Tolvaptan Hexal 90 mg tabletter

14 tabletter i 1 ALU/PVC/alu/OPA-blister med 7 × 30 mg och 7 × 90 mg tabletter i en kartong.
28 tabletter i 2 ALU/PVC/alu/OPA-blister 7 × 30 mg och 7 × 90 mg tabletter i en kartong.
56 tabletter i 4 ALU/PVC/alu/OPA-blister med 7 × 30 mg och 7 × 90 mg tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tolvaptan Hexal 15 mg: 66702
Tolvaptan Hexal 30 mg: 66703
Tolvaptan Hexal 15 mg + 45 mg: 66704
Tolvaptan Hexal 30 mg + 60 mg: 66705
Tolvaptan Hexal 30 mg + 90 mg: 66706

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-06-05
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-29