

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Tolvaptan Sandoz 7,5 mg tabletter
Tolvaptan Sandoz 15 mg tabletter
Tolvaptan Sandoz 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tolvaptan Sandoz 7,5 mg tabletter

En tablett innehåller 7,5 mg tolvaptan.

Hjälpämnen med känd effekt

45 mg laktos (som monohydrat) per tablett.

Tolvaptan Sandoz 15 mg tabletter

En tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

Hjälpämnen med känd effekt

38 mg laktos (som monohydrat) per tablett.

Tolvaptan Sandoz 30 mg tabletter

En tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

Hjälpämnen med känd effekt

77 mg laktos (som monohydrat) per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Tolvaptan Sandoz 7,5 mg tabletter

Vit till benvit, rund (diameter: 5,5 mm), präglad med "C5" på ena sidan.

Tolvaptan Sandoz 15 mg tabletter

Vit till benvit, trekantig (huvudaxel: 6,1 mm, mindre axel: 5,7 mm), präglad med "C6" på ena sidan.

Tolvaptan Sandoz 30 mg tabletter

Vit till benvit, rund (diameter: 7,5 mm), präglad med "C7" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tolvaptan Sandoz är avsett för behandling av vuxna med hyponatremi sekundärt till SIADH (inadekvat ADH- sekretion).

4.2 Dosering och administreringsätt

På grund av behovet av en dositeringsfas med noggrann övervakning av serumnatrium- och volymstatus (se avsnitt 4.4) ska behandling med Tolvaptan Sandoz inledas på sjukhus.

Dosering

Behandling med tolvaptan ska inledas med en dos på 15 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till högst 60 mg en gång dagligen om patienten tolererar det för att uppnå önskad nivå av serumnatrium.

Dosen 7,5 mg ska övervägas till patienter med risk för en alltför snabb korrigerings av natriumnivån, t.ex. vid tumörsjukdom, mycket låga utgångskoncentrationer av serumnatrium, behandling med diuretika eller tillskott av natrium (se avsnitt 4.4).

Under titrering ska patienterna monitoreras avseende serumnatrium- och volymstatus (se avsnitt 4.4). Om förbättringarna av natriumnivåerna i serum är otillräckliga ska andra behandlingsalternativ beaktas, antingen i stället för eller som tillägg till tolvaptan. Användning av tolvaptan i kombination med andra alternativ kan öka risken för alltför snabb korrigerings av serumnatrium (se avsnitt 4.4 och 4.5). För patienter med en tillräcklig ökning av serumnatrium ska den underliggande sjukdomen och natriumnivåerna i serum övervakas regelbundet för utvärdering av ytterligare behov av behandling med tolvaptan. Vid hyponatremi bestäms behandlingens längd av den underliggande sjukdomen och dess behandling. Behandling med tolvaptan förväntas pågå tills den underliggande sjukdomen behandlats adekvat eller tills hyponatremi inte längre är ett kliniskt problem. Tolvaptan Sandoz ska inte tas i samband med grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Tolvaptan är kontraindicerat till patienter med anuri (se avsnitt 4.3). Tolvaptan har inte studerats på patienter med svår njursvikt. Effekten och säkerheten i denna grupp är inte väl fastställd. Baserat på tillgängliga data behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen information om patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). För dessa patienter måste doseringen hanteras med försiktighet och elektrolyter och volymstatus ska övervakas (se avsnitt 4.4). Det behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B).

Äldre

Det behövs ingen dosjustering till äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tolvaptan för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Tolvaptan Sandoz rekommenderas inte till den pediatriiska åldersgruppen.

Administreringssätt

Oral användning.

Administrering bör helst ske på morgonen utan hänsyn till måltider. Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten. De får inte tuggas.

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).
- Anuri
- Minskad vätskevolym
- Hypovolemisk hyponatremi
- Hypernatremi
- Patienter som inte kan känna törst
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Akut behov av att höja natriumnivån i serum

Tolvaptan har inte studerats i situationer där det finns ett akut behov av att höja natriumnivån i serum. För sådana patienter ska alternativ behandling övervägas.

Tillgång till vatten

Tolvaptan kan ge upphov till biverkningar som är relaterade till vätskebrist, t.ex. törst, muntorrhet och dehydrering (se avsnitt 4.8). Därför måste patienterna ha tillgång till vatten och kunna dricka tillräckliga mängder vatten. Om patienter med vätskerestriktioner behandlas med tolvaptan ska extra försiktighet iaktas för att säkerställa att patienterna inte blir alltför dehydrerade.

Dehydrering

Volymstatus ska övervakas hos patienter som tar tolvaptan eftersom behandling med tolvaptan kan leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Om dehydrering blir uppenbar ska lämpliga åtgärder vidtas vilka kan innefatta behovet av att avbryta eller minska dosen av tolvaptan och att öka vätskeintaget.

Hinder för urinavflöde

Urinproduktionen måste säkras. Patienter med partiell obstruktion av urinflödet, till exempel patienter med prostataförstoring eller nedsatt urineringsförmåga löper ökad risk för att utveckla akut urinretention.

Vätske- och elektrolytbalans

Vätske- och elektrolytstatus ska övervakas för alla patienter och speciellt för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Administrering av tolvaptan kan orsaka alltför snabba höjningar av serumnatrium (≥ 12 mmol/l per 24 timmar, se nedan). Därför ska övervakning av serumnatrium för alla patienter inledas senast 4 till 6 timmar efter behandlingens inledning. Under de första 1 till 2 dagarna och tills tolvaptandosen är stabiliserad ska serumnatrium- och volymstatus kontrolleras minst var sjätte timme.

Alltför snabb korrigering av serumnatrium

Patienter med mycket låga utgångskoncentrationer av serumnatrium kan löpa större risk för en alltför snabb korrigering av serumnatrium.

En alltför snabb korrigering av hyponatremi (ökning ≥ 12 mmol/liter/24 timmar) kan orsaka osmotisk demyelinisering vilket leder till dysartri, mutism, dysfagi, letargi, affektiva förändringar, spastisk tetrapares, krampanfall, koma eller död. Efter behandlingens inledning ska därför patienter övervakas noga avseende serumnatrium- och volymstatus (se ovan).

För att minimera risken för en alltför snabb korrigering av hyponatremi bör ökningen av serumnatrium vara mindre än 10 mmol/liter/24 timmar till 12 mmol/liter/24 timmar och mindre än 18 mmol/liter/48 timmar.

Därför gäller fler säkerhetsgränser under den tidiga behandlingsfasen.

Om natriumkorrigeringen överskrider 6 mmol/l under de första 6 administreringstimmarna respektive 8 mmol/l under de första 6 till 12 timmarna, bör man beakta risken för att korrigeringen av serumnatrium kan vara alltför snabb. Dessa patienter bör övervakas mer frekvent avseende deras serumnatrium och administrering av hypoton vätska rekommenderas. Om serumnatrium ökar ≥ 12 mmol/l inom 24 timmar eller ≥ 18 mmol/l inom 48 timmar ska tolvaptanbehandlingen avbrytas tillfälligt eller permanent följt av administrering av hypoton vätska.

När det gäller patienter som löper högre risk för demyeliniseringssyndrom, t.ex. patienter med hypoxi, alkoholism eller undernäring, kan den lämpliga hastigheten för natriumkorrigering vara lägre än för patienter utan riskfaktorer. Dessa patienter bör behandlas med stor försiktighet. Patienter som fått annan behandling för hyponatremi eller läkemedel som ökar koncentrationerna av serumnatrium (se avsnitt 4.5) innan behandlingen med tolvaptan inleds ska behandlas med stor försiktighet. Dessa patienter kan löpa en högre risk för att utveckla en snabb korrigering av serumnatrium under de första 1 till 2 dagarnas behandling på grund av möjliga additiva effekter. Samtidig administrering av tolvaptan och andra behandlingar för hyponatremi, och läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium, rekommenderas inte under inledande behandling eller för andra patienter med mycket låga koncentrationer av serumnatrium vid baslinje (se avsnitt 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetespatienter med en förhöjd glukoskoncentration (t.ex. överstigande 300 mg/dl) kan ha pseudohyponatremi. Detta tillstånd bör uteslutas före och under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan ge upphov till hyperglykemi (se avsnitt 4.8). Därför bör diabetespatienter som behandlas med tolvaptan hanteras med försiktighet. Detta gäller särskilt patienter med otillräckligt kontrollerad typ II-diabetes.

Idiosynkratisk levertoxicitet

Leverskada som inducerats av tolvaptan har observerats i kliniska prövningar där man undersökte en annan indikation (autosomt dominant polycystisk njursjukdom [ADPKD]) med långvarig användning av tolvaptan vid högre doser än för den godkända indikationen (se avsnitt 4.8).

Erfarenheterna av tolvaptan vid ADPKD efter marknadsgodkännandet inkluderar rapporter om akut leversvikt som krävt levertransplantation (se avsnitt 4.8).

I dessa kliniska prövningar observerades kliniskt signifikanta höjningar (större än $3 \times$ den övre normalgränsen, *Upper Limit of Normal* [ULN]) av alaninaminotransferas (ALAT) i serum, tillsammans med kliniskt signifikanta höjningar (större än $2 \times$ ULN) av totalt bilirubin i serum hos 3 patienter som behandlades med tolvaptan. Dessutom observerades en ökad incidens av signifikanta förhöjningar av ALAT hos patienter som behandlades med tolvaptan (4,4 % [42/958]) jämfört med patienter som fick placebo (1,0 % [5/484]). Förhöjning ($> 3 \times$ ULN) av aspartataminotransferas (ASAT) i serum sågs hos 3,1 % (30/958) av patienterna på tolvaptan och hos 0,8 % (4/484) av patienterna på placebo. De flesta av de avvikande leverenzymvärdena observerades under de första 18 månadernas behandling. Förhöjningarna förbättrades gradvis när tolvaptan hade satts ut. Dessa fynd kan tyda på att tolvaptan har potentialen att orsaka irreversibel och potentiellt dödlig leverskada.

I en säkerhetsstudie av tolvaptan vid hyponatremi sekundärt till SIADH, genomförd efter läkemedlets godkännande, iaktogs flera fall av leversjukdomar och förhöjda aminotransferaser (se avsnitt 4.8).

Leverfunktionstester ska utföras omgående på patienter som tar tolvaptan och rapporterar symtom som skulle kunna tyda på leverskada, inklusive trötthet, anorexi, besvär i övre högra delen av buken, mörk urin eller gulsot. Om leverskada misstänks ska tolvaptan omgående sättas ut, lämplig behandling ska sättas in och undersökningar ska utföras för att fastställa den troliga orsaken. Tolvaptan får inte sättas in på nytt till patienter såvida man inte kan fastställa att orsaken till den observerade leverskadan inte har något samband med behandlingen med tolvaptan.

Anafylaxi

Efter godkännandet för försäljning har anafylaxi (inklusive anafylaktisk chock och generaliserat utslag) rapporterats vid enstaka tillfällen efter administrering 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 Kontraindikationer).

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.

Laktos

Tolvaptan Sandoz 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

Samtidig administrering med andra behandlingar för hyponatremi och läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium

Det saknas erfarenhet från kontrollerade kliniska prövningar av samtidig användning av tolvaptan och andra behandlingar för hyponatremi, t.ex. hypertont natriumkloridlösning, orala natriumformuleringar och läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium. Läkemedel med högt natriuminnehåll, t.ex. smärtstillande bruspreparat och vissa natriuminnehållande behandlingar för dyspepsi kan också öka koncentrationen av serumnatrium. Samtidig användning av tolvaptan och andra behandlingar för hyponatremi eller andra läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium kan leda till en högre risk för att utveckla en snabb korrigerings av serumnatrium (se avsnitt 4.4) och rekommenderas därför inte under inledande behandling eller för andra patienter med mycket låga koncentrationer av serumnatrium vid baslinje där snabb korrigerings kan innebära en risk för osmotisk demyelinisering (se avsnitt 4.4).

Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för tolvaptan

CYP3A4-hämmare

Plasmakoncentrationerna av tolvaptan har ökat med upp till 5,4-faldig AUC (area under time-concentration curve) efter administreringen av starka CYP3A4-hämmare. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, makrolidantibiotika, diltiazem) och tolvaptan. Samtidig administrering av grapefruktjuice och tolvaptan ledde till en 1,8-faldig ökning av exponeringen för tolvaptan. Patienter som tar tolvaptan bör undvika att dricka grapefruktjuice.

CYP3A4-inducerare

Plasmakoncentrationer av tolvaptan har sjunkit med upp till 87 % (AUC) efter administrering av CYP3A4-inducerare. Försiktighet ska iakttas när CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, barbiturater och johannesört) administreras samtidigt som tolvaptan.

Effekt av tolvaptan på farmakokinetiken för andra läkemedel

CYP3A4-substrat

Hos friska försökspersoner hade tolvaptan, ett CYP3A4-substrat, ingen effekt på plasmakoncentrationerna av vissa andra CYP3A4-substrat (t.ex. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan orsakade en 1,3-faldig till 1,5-faldig höjning av plasmanivåerna för lovastatin. Även om denna höjning saknar klinisk relevans indikerar 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). Digoxinkoncentrationerna vid *steady state* blev förhöjda (1,3 gånger maximal observerad plasmakoncentration [$C_{\max}$] och 1,2 gånger area under kurvan för plasmakoncentration–tid under doseringsintervallet [AUC_{τ}]) vid samtidig administrering av flera doser tolvaptan à 60 mg en gång dagligen. Patienter som får digoxin eller andra P-gp-substrat med smal terapeutisk bredd (t.ex. dabigatranetexilat) måste därför behandlas med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter när de får behandling med tolvaptan.

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 patienterna behandlas med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter av dessa läkemedel.

Om substrat av OCT1 (t.ex. metformin) administreras samtidigt som tolvaptan, måste patienterna behandlas med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter av dessa läkemedel.

Diuretika

Det verkar inte finnas någon synergistisk eller additiv effekt av samtidig användning av tolvaptan och loop- och tiaziddiuretika, men varje läkemedelsklass har dock potentialen att leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Om dehydrering eller njurdysfunktion blir uppenbar ska lämpliga åtgärder vidtas vilka kan innefatta behovet av att avbryta eller minska doserna av tolvaptan och/eller diuretika, öka vätskeintaget samt utvärdera och åtgärda andra potentiella orsaker till njurdysfunktion eller dehydrering.

Samtidig administrering med vasopressinanaloga läkemedel

Förutom dess renala vattendrivande effekt, kan tolvaptan blockera vaskulära vasopressin-V2-receptorer som ingår i frisättningen av koagulationsfaktorer (t.ex. von Willebrand-faktor) från endotelceller. Därför kan effekten av vasopressinanaloga läkemedel, t.ex. desmopressin, försvagas hos patienter som använder sådana läkemedel för att förhindra eller kontrollera blödning vid samtidig administrering med tolvaptan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tolvaptan i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Tolvaptan Sandoz är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med tolvaptan.

Amning

Det är okänt om tolvaptan utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att tolvaptan utsöndras i bröstmjolk (ytterligare information finns i avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Tolvaptan Sandoz 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 Sandoz har ingen eller försumbar 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

Biverkningsprofilen för tolvaptan vid behandling av SIADH grundas på en databas för kliniska prövningar med 3 294 tolvaptanbehandlade patienter och överensstämmer med farmakologin för den aktiva substansen. De farmakodynamiskt förutsebara och oftast rapporterade biverkningarna är törst, muntorrhet och pollakisuri vilka förekommer hos cirka 18 %, 9 % och 6 % av patienterna.

Biverkningslista i tabellform

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".

Organsystem	Frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				anafylaktisk chock, generaliserat utslag
Metabolism och nutrition		polydipsi, dehydrering, hyperkalemi, hyperglykemi, hypoglykemi ¹ , hypernatremi ¹ , hyperurikemi ¹ , minskad aptit		
Centrala och perifera nervsystemet		synkope ¹ , huvudvärk ¹ , yrsel ¹	dysgeusi	
Blodkärl		ortostatisk hypotoni		
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning, diarré ¹ , muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad		ekkymos, pruritus	kliande utslag ¹	
Njurar och urinvägar		pollakisuri, polyuri	nedsatt njurfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Törst	asteni, pyrex, sjukdomskänsla ¹		
Lever och gallvägar				leversjukdomar ² , akut leversvikt ³

Undersökningar		hematuri ¹ , förhöjt alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4) ¹ , förhöjt aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4) ¹ , förhöjd nivå av blodkreatinin	ökat bilirubin (se avsnitt 4.4) ¹	förhöjda aminotransferaser ²
Kirurgiska och medicinska åtgärder	snabb korrigerig av hyponatremi, vilket ibland leder till neurologiska symtom			

¹ har iakttagits i kliniska prövningar där man undersökt andra indikationer

² i en säkerhetsstudie av hyponatremi sekundär till SIADH som utförts efter läkemedlets godkännande

³ observerat efter marknadsgodkännandet för tolvaptan vid ADPKD. Levertransplantation krävdes.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Snabb korrigerig av hyponatremi

I en säkerhetsstudie av tolvaptan vid hyponatremi sekundär till SIADH, utförd efter läkemedlets godkännande, med en hög andel tumörpatienter (främst med småcelligt lungkarcinom), befanns förekomsten av snabb korrigerig av hyponatremi vara högre än i kliniska prövningar, hos patienter med lågt serumnatrium vid baslinjen lika väl som hos patienter som samtidigt medicinerade med diuretika och/eller natriumkloridlösning.

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

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoserig

Engångsdoser på upp till 480 mg och upprepade doser på upp till 300 mg per dag under 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 förväntas vara identiska med tecknen på alltför kraftig farmakologisk effekt: en ökning av koncentrationen av serumnatrium, polyuri, törst och dehydrering/hypovolemi (ymnig och långvarig vattendrivande verkan).

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.

Hos friska vuxna framkallade oral administrering av doser på 7,5 till 120 mg tolvaptan en ökning av urinutsöndringshastigheten inom 2 timmar efter dosering. Efter orala engångsdoser på 7,5 till 60 mg visade dygnsurinens volym en dosberoende ökning med dygnsvolymen på mellan 3 och 9 liter. Vid samtliga doser återgick urinutsöndringshastigheterna till baslinjenivåer efter 24 timmar. Efter enkeldoser på 60 mg till 480 mg, utsöndrades ett genomsnitt på ca 7 liter under 0 till 12 timmar, oberoende av dos. Markant högre doser av tolvaptan producerar mer ihållande behandlingssvar utan att påverka utsöndringens storlek, eftersom aktiva koncentrationer av tolvaptan föreligger under längre tidsperioder.

Klinisk effekt och säkerhet

Hyponatremi

I 2 pivotala, dubbelblinda, placebokontrollerade, kliniska prövningar behandlades totalt 424 patienter med euvolemisk eller hypervolemisk hyponatremi (serumnatrium < 135 mEq/l) på grund av olika underliggande orsaker (hjärtsvikt, levercirros, SIADH och andra) under 30 dagar med tolvaptan (n = 216) eller placebo (n = 208) med en inledande dos på 15 mg/dag. Dosen kunde ökas till 30 mg/dag och 60 mg/dag, beroende på behandlingssvar, enligt ett 3 dagars titreringschema. Genomsnittlig natriumkoncentration i serum vid inträdet i prövningen var 129 mEq/l (intervall 114 till 136 mEq/l).

Det primära effektmåttet för dessa prövningar var genomsnittlig daglig AUC för förändring av serumnatrium från baslinjen till dag 4 och från baslinjen till dag 30. Tolvaptan var överlägset placebo ($p < 0,0001$) för båda perioderna i båda studierna. Denna effekt sågs hos samtliga patienter, i delgruppen med svår hyponatremi (serumnatrium: < 130 mEq/l) och i delgruppen med lindrig hyponatremi (serumnatrium: 130 till < 135 mEq/l) och för samtliga sjukdomsetiologiska delgrupper (t.ex. hjärtsvikt, cirros, SIADH/annat). Vid 7 dagar efter det att behandlingen avbrutits sjönk natriumvärdena till samma nivåer som för patienter som fått placebo.

Efter 3 dagars behandling visade den sammanlagda analysen av de två prövningarna att fem gånger fler tolvaptanbehandlade patienter än placebopatienter uppnått normaliserade natriumkoncentrationer i serum (49 % mot 11 %). Denna effekt fortsatte och dag 30 hade fler tolvaptanpatienter än placebopatienter fortfarande normala koncentrationer (60 % mot 27 %). Detta behandlingssvar sågs hos patienter oberoende av den underliggande sjukdomen. Resultaten av egenbedömt hälsotillstånd med användning av SF-12 Health Survey för psykiska poäng visade statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar för tolvaptanbehandling jämfört med placebo.

Data om den långsiktiga säkerheten och effekten för tolvaptan bedömdes i upp till 106 veckor i en klinisk prövning på patienter (oavsett etiologi) som tidigare hade slutfört en av de pivotala hyponatremiprövningarna. Totalt 111 patienter påbörjade tolvaptanbehandling i en öppen förlängning av prövningen, oavsett deras tidigare randomisering. Förbättrade serumnatriumnivåer observerades så tidigt som den första dagen efter dosering och fortsatte vid bedömningar under behandlingen fram till vecka 106. När behandlingen avslutats sjönk natriumkoncentrationerna i serum till ungefärliga baslinjevärden, trots återinsättning av standardbehandling.

I en randomiserad (1:1:1), dubbelblind pilotprövning, som omfattade 30 patienter med hyponatremi sekundärt till SIADH, bedömdes tolvaptans farmakodynamik efter enkeldoser på 3,75 mg; 7,5 mg och

15 mg. Resultaten uppvisade stor spridning med en hög grad av överlappning mellan dosgrupperna. Förändringarna hade ingen signifikant korrelation med exponeringen för tolvaptan. Medelvärde av de maximala förändringarna av serumnatrium var som högst efter dosering av 15 mg (7,9 mmol/l) medan medianvärdet bland de maximala förändringarna var som högst efter dosering av 7,5 mg (6,0 mmol/l). Individuella värden för den maximala ökningen av serumnatrium hade en negativ korrelation till vätskebalansen, medan den genomsnittliga förändringen av vätskebalansen uppvisade en dosberoende minskning. Den genomsnittliga förändringen av ackumulerad urinvolymer och av urinutsöndringshastigheter var dubbelt så höga för dosen på 15 mg jämfört med doserna på 7,5 mg och 3,75 mg, vilka uppvisade likvärdig respons.

Hjärtsvikt

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan [Effekten av vasopressinantagonism vid en studie av hjärtsviktsutfall med tolvaptan]) var en dubbelblind, kontrollerad klinisk prövning avseende långsiktigt resultat på slutenvårdspatienter med förvärrad hjärtsvikt och tecken och symtom på volymöverbelastning. I prövningen för långsiktiga resultat fick totalt 2 072 patienter 30 mg tolvaptan tillsammans med standardbehandling (standard of care) och 2 061 fick placebo tillsammans med standardbehandling. Det primära målet för prövningen var att jämföra effekterna av tolvaptan + standardbehandling med placebo + standardbehandling på tiden till dödsfall oavsett orsak och på tiden fram till första förekomsten av kardiovaskulärt dödsfall eller slutenvård för hjärtsvikt. Tolvaptanbehandling hade ingen statistiskt signifikant effekt, vare sig gynnsam eller ogynnsam, på totalöverlevnaden eller det kombinerade resultatmåttet för kardiovaskulär mortalitet eller slutenvård för hjärtsvikt och gav ingen övertygande evidens för kliniskt relevant nytta.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas tolvaptan snabbt med maximala koncentrationer i plasma cirka 2 timmar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för tolvaptan är ca 56 %. Administrering av en dos på 60 mg tillsammans med en fettrik måltid ökar de maximala koncentrationerna med faktorn 1,4 utan förändring av AUC och med oförändrad urinproduktion. Efter orala engångsdoser på ≥ 300 mg förefaller maximala koncentrationerna i plasma stagnera, möjligen på grund av mättad absorption.

Distribution

Tolvaptan binds reversibelt (98 %) till plasmaproteiner.

Metabolism

Tolvaptan metaboliseras i stor omfattning av levern. Mindre än 1 % av intakt aktiv substans utsöndras oförändrad i urinen.

In vitro-studier indikerar att tolvaptan eller dess oxo-smörsyrametabolit kan ha potentialen att hämma transportörerna OATP1B1, OAT3, BCRP och OCT1. 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. Se avsnitt 4.5.

Eliminering

Den terminala elimineringshalveringstiden är ca 8 timmar, och steady state-koncentrationer av tolvaptan erhålls efter den första dosen.

Försök med radioaktivt märkt tolvaptan visade att 40 % av radioaktiviteten återfanns i urinen och 59 % återfanns i faeces där oförändrat tolvaptan stod för 32 % av radioaktiviteten. Tolvaptan är endast en mindre komponent i plasma (3 %).

Linjäritet

Tolvaptan har linjär farmakokinetik för doser på 7,5 till 60 mg.

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 hos 87 patienter med leversjukdom av olika orsaker. Inga kliniskt signifikanta förändringar har setts i clearance för doser från 5 till 60 mg. Endast mycket begränsad information är tillgänglig för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

I en analys av populationsfarmakokinetik för patienter med leverödem var AUC av tolvaptan för patienter med allvarligt (Child-Pugh klass C) och lindrigt eller måttligt (Child-Pugh klass A och B) nedsatt njurfunktion 3,1 respektive 2,3 gånger högre än hos friska personer.

Nedsatt njurfunktion

I en analys av populationsfarmakokinetik för patienter med hjärtsvikt var tolvaptankoncentrationerna för patienter med lindrigt (kreatininclearance [C_{cr}] 50 till 80 ml/min) eller måttligt (C_{cr} 20 till 50 ml/min) nedsatt njurfunktion inte signifikant annorlunda än tolvaptankoncentrationer hos patienter med normal njurfunktion (C_{cr} 80 till 150 ml/min). Effekten och säkerheten för tolvaptan för patienter med kreatininclearance < 10 ml/min har inte utvärderats och är därför okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Teratogenicitet observerades hos kaniner som fick 1 000 mg/kg/dag (3,9 gånger exponeringen från 60 mg-dosen till människa på en AUC-basis). Inga teratogena effekter sågs hos kaniner vid 300 mg/kg/dag (upp till 1,9 gånger exponeringen hos människa med dosen 60 mg, baserat på AUC). I en peri- och postnatal studie på råttor sågs försenad benbildning och minskad kroppsvikt hos avkomman med 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 inga effekter sågs på fostren. Hos honor sågs onormala brunstcykler i båda studierna. Nivån utan observerade skadliga effekter (NOAEL) avseende påverkan på reproduktionen hos honor (100 mg/kg/dag) var ca 6,7 gånger exponeringen från dosen 60 mg till människa, baserat på AUC.

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

Tolvaptan Sandoz 7,5 mg tabletter
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Tolvaptan Sandoz 15 mg tabletter och Tolvaptan Sandoz 30 mg tabletter
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tolvaptan Sandoz
10 tabletter i blister av Alu/PVC/Alu/OPA i en kartong.
30 tabletter i blister av Alu/PVC/Alu/OPA i en kartong.
10 × 1 tablett i perforerat endosblister av Alu/PVC/Alu/OPA i en kartong.
30 × 1 tablett i perforerat endosblister av Alu/PVC/Alu/OPA 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

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tolvaptan Sandoz 7,5 mg: 66684
Tolvaptan Sandoz 15 mg: 66685

Tolvaptan Sandoz 30 mg: 66686

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-05-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-08