

 14. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tolvaptan "Teva", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31361

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tolvaptan "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 15 mg eller 30 mg tolvaptan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 15 mg tablet indeholder ca. 20 mg lactose (som monohydrat).

Hver 30 mg tablet indeholder ca. 41 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

15 mg tabletter

Hvid til råhvid, rund tablet uden overfladebehandling, med indhak og delekærv på begge sider. Tabletten er præget med ”A” og ”3” på hver side af delekærven på den ene side.

Størrelse: ca. 5,50 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

30 mg tabletter

Hvid til råhvid, rund tablet uden overfladebehandling, præget med ”T5” på den ene side og uden prægning på den anden side, størrelse ca. 6,80 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tolvaptan "Teva" er indiceret til behandling af voksne patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*).

**4.2** **Dosering og administration**

Behandling med Tolvaptan "Teva" skal indledes på et hospital på grund af behov for en titreringsfase med nøje kontrol af serumnatrium og volumenstatus (se pkt. 4.4).

**Dosering**

Tolvaptan skal indledes med en dosis på 15 mg en gang daglig. Dosis kan øges til maksimalt 60 mg en gang daglig afhængigt af tolerance for at opnå det ønskede indhold af serumnatrium.

Hos patienter med risiko for meget hurtig korrektion af natrium, f.eks. patienter med onkologiske tilstande, patienter med en meget lav *baseline*-værdi af serumnatrium, patienter som tager diuretika eller natriumtilskud, bør en dosis på 7,5 mg overvejes (se pkt. 4.4).

Under titrering skal patientens serumnatrium og volumenstatus kontrolleres (se pkt. 4.4). I tilfælde af utilstrækkelig øgning af serumnatrium skal andre behandlingsformer overvejes, enten i stedet for eller udover tolvaptan. Brug af tolvaptan i kombination med andre muligheder kan øge risikoen for en for hastig korrektion af serumnatrium (se pkt. 4.4 og 4.5). Hos patienter med passende øgning af serumnatrium skal den underliggende sygdom og serumnatrium kontrolleres jævnligt for at vurdere det videre behov for behandling med tolvaptan. Ved hyponatriæmi bestemmes behandlingsvarigheden af den underliggende sygdom og behandlingen af denne. Behandling med tolvaptan forventes at vare, indtil den underliggende sygdom er tilstrækkeligt behandlet, eller indtil hyponatriæmien ikke længere er et klinisk problem. Tolvaptan "Teva" må ikke tages med grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Tolvaptan er kontraindiceret til patienter med anuri (se pkt. 4.3).

Tolvaptan er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion. Effekten og sikkerheden hos denne population er ikke kendt.

Baseret på de tilgængelige data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ingen oplysninger vedrørende patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Der skal udvises forsigtighed ved bestemmelse af dosis til disse patienter, og elektrolytbalance og volumenstatus skal kontrolleres (se pkt. 4.4). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B).

*Ældre patienter*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Tolvaptans sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Det frarådes at anvende Tolvaptan "Teva" til den pædiatriske population.

**Administration**

Oral anvendelse.

Administreres fortrinsvis om morgenen uafhængigt af måltider. Tabletterne skal synkes sammen med et glas vand uden at tygges.

**4.3 Kontraindikationer**

* + Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for benzazepin eller benzazepinderivater (se pkt. 4.4)
	+ Anuri
	+ Volumendepletering
	+ Hypovolæmisk hyponatriæmi
	+ Hypernatriæmi
	+ Patienter, som ikke føler tørst
	+ Graviditet (se pkt. 4.6)
	+ Amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Akut behov for øgning af serumnatrium

Tolvaptan er ikke blevet undersøgt ved akut behov for øgning af serumnatrium. Anden behandling skal overvejes til patienter med et sådant akut behov.

Adgang til vand

Tolvaptan kan forårsage bivirkninger, der er relateret til vandtab, såsom tørst, mundtørhed og dehydrering (se pkt. 4.8). Derfor skal patienter have adgang til vand og være i stand til at drikke tilstrækkeligt med vand. Hvis patienter, som er på væskerestriktion, behandles med tolvaptan, skal der udvises ekstra forsigtighed for at sikre, at patienterne ikke bliver for dehydrerede.

Dehydrering

Væskestatus skal monitoreres hos alle patienter, som tager tolvaptan, fordi behandling med tolvaptan kan resultere i svær dehydrering, hvilket udgør en risikofaktor for nyrefunktionsnedsættelse. Hvis dehydrering konstateres, skal der træffes passende foranstaltninger, hvilket kan inkludere seponering af tolvaptan eller nedsættelse af tolvaptandosis og øget væskeindtagelse.

Urinvejsobstruktion

Det skal sikres, at der ikke er urinvejsobstruktion. Patienter med partiel obstruktion af urinvejene, f.eks. patienter med prostatahypertrofi eller hæmning af miktion, har øget risiko for at udvikle akut retention.

Væske- og elektrolytbalance

Væske- og elektrolytbalancen skal kontrolleres hos alle patienter og især hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion. Administration af tolvaptan kan medføre hurtig øgning af serumnatrium (≥ 12 mmol/l pr. døgn, se herunder). Derfor skal kontrol af serumnatrium indledes senest 4-6 timer efter påbegyndt behandling hos alle patienter. De første 1-2 dage og indtil tolvaptandosis er stabiliseret skal serumnatrium og volumenstatus kontrolleres mindst hver 6. time.

For hurtig korrektion af serumnatrium

Patienter med meget lave *baseline*-koncentrationer af serumnatrium kan have større risiko for en for hurtig korrektion af serumnatrium.

En for hurtig korrektion af hyponatriæmi (øgning ≥ 12 mmol/l/døgn) kan forårsage osmotisk demyelinisering og kan resultere i dysartri, mutisme, dysfagi, letargi, affektive symptomer, spastisk tetraparese, krampeanfald, koma eller død. Efter påbegyndelse af behandling skal serumnatrium og volumenstatus derfor monitoreres nøje (se ovenfor).

For at minimere risikoen for en for hurtig korrektion af hyponatriæmi bør øgningen af serumnatrium være under 10 mmol/l/døgn til 12 mmol/l/døgn og under 18 mmol/l/48 timer. Flere sikkerhedsgrænser er derfor gældende i den tidlige behandlingsfase.

Hvis korrektion af natrium overstiger 6 mmol/l i løbet af de første 6 timer efter administration eller 8 mmol/l i løbet af de første 6 til 12 timer bør det overvejes, om korrektionen af serumnatrium muligvis er for hurtig. Serumnatrium skal kontrolleres hyppigere hos disse patienter, og administration af hypoton væske anbefales. Hvis serumnatrium stiger ≥ 12 mmol/l inden for 24 timer eller ≥ 18 mmol/l inden for 48 timer, skal behandling med tolvaptan afbrydes eller seponeres og hypoton væske administreres.

Hos patienter med højere risiko for demyeliniseringssyndrom, f.eks. patienter med hypoksi, alkoholisme eller fejlernæring, kan den hensigtsmæssige hastighed for korrektion af serumnatrium være lavere end hos patienter uden risikofaktorer. Disse patienter skal kontrolleres meget nøje.

Patienter, der fik anden behandling for hyponatriæmi eller lægemidler, der øger serumnatrium (se pkt. 4.5), inden initiering af behandling med Tolvaptan "Teva", skal kontrolleres meget nøje. Disse patienter kan have højere risiko for at udvikle hurtig korrektion af serumnatrium i løbet af de første 1 til 2 dage af behandlingen på grund af potential additiv virkning.

Samtidig administration af Tolvaptan "Teva" og anden behandling for hyponatriæmi eller medicin, der øger serumnatrium, frarådes under den indledende behandling eller for andre patienter med meget lave *baseline*-koncentrationer af serumnatrium (se pkt. 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetespatienter med forhøjet glucosekoncentration (f.eks. over 300 mg/dl) kan have pseudohyponatriæmi. Denne tilstand skal udelukkes inden og under behandling med tolvaptan.

Tolvaptan kan forårsage hyperglykæmi (se pkt. 4.8). Derfor skal diabetespatienter på tolvaptan behandles med forsigtighed. Dette gælder især for patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes.

Idiosynkratisk levertoksicitet

Leverskade induceret af tolvaptan er observeret i kliniske studier, der undersøgte en anden indikation (autosomal dominant polycystisk nyresygdom [ADPKD]), ved langvarig anvendelse af tolvaptan i højere doser end for den godkendte indikation (se pkt. 4.8).

Efter markedsføringen er der ved brug af tolvaptan til behandling af ADPKD rapporteret om akut leversvigt, hvor levertransplantation var påkrævet (se pkt. 4.8).

I disse kliniske studier blev der observeret klinisk signifikante stigninger (større end 3 × den øvre normalgrænse, *Upper Limit of Normal* [ULN]) i serum-alaninaminotransferase (ALAT) samt klinisk signifikante stigninger (større end 2 × ULN) i total-serum-bilirubin hos 3 patienter behandlet med tolvaptan. Der blev desuden observeret en øget forekomst af signifikante stigninger i ALAT hos patienter behandlet med tolvaptan [4,4 % (42/958)] sammenlignet med patienter, der fik placebo [1,0 % (5/484)]. Der blev observeret en stigning (> 3 × ULN) i serum-aspartataminotransferase (ASAT) hos 3,1 % (30/958) af patienterne på tolvaptan og hos 0,8 % (4/484) af patienterne på placebo. De fleste leverenzymforstyrrelser blev observeret i løbet af de første 18 måneder af behandlingen. Stigningerne svandt gradvist efter seponering af tolvaptan. Disse fund kan antyde, at tolvaptan muligvis kan forårsage irreversibel og potentielt dødelig leverskade.

I et sikkerhedsmæssigt studie af tolvaptan efter tilladelse til markedsføring hos patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH sås der adskillige tilfælde af leversygdomme og forhøjede transaminaser (se pkt. 4.8).

Der bør straks tages leverfunktionsprøver hos patienter i behandling med tolvaptan, som rapporterer symptomer, der kan være tegn på leverskade, inklusive træthed, appetitløshed, ubehag i øverste højre del af abdomen, mørk urin eller gulsot. Hvis der er mistanke om leverskade, skal tolvaptan seponeres omgående, passende behandling skal initieres og undersøgelser skal iværksættes for at bestemme den mulige årsag. Tolvaptanbehandling bør ikke genstartes, medmindre det kan fastlægges med sikkerhed, at årsagen til den observerede leverskade ikke har relation til tolvaptanbehandlingen.

Anafylaksi

Ved erfaring efter markedsføring er der rapporteret meget sjældne tilfælde af anafylaksi (herunder anafylaktisk shock og generaliseret udslæt) efter administration af tolvaptan. Patienterne skal overvåges omhyggeligt under behandlingen. Patienter med kendt overfølsomhed over for benzazepiner eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) kan have en risiko for overfølsomhedsreaktioner over for tolvaptan (se pkt. 4.3 ”Kontraindikationer”).

Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, skal administrationen af Tolvaptan "Teva" seponeres omgående, og passende behandling skal iværksættes. Da overfølsomhed er en kontraindikation (se pkt. 4.3), må behandlingen aldrig påbegyndes igen efter en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner.

Lactose

Tolvaptan "Teva" indeholder lactose som hjælpestof. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (total lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af anden behandling for hyponatriæmi og lægemidler, der øger serumnatrium

Der er ingen erfaring fra kontrollerede kliniske studier med samtidig anvendelse af tolvaptan og andre behandlinger for hyponatriæmi, f.eks. hyperton natriumchloridopløsning, orale natriumpræparater og lægemidler, der øger serumnatrium. Lægemidler med højt natriumindhold, f.eks. analgetiske brusetabletter og visse natriumholdige præparater mod dyspepsi, kan også øge serumnatrium. Samtidig anvendelse af Tolvaptan "Teva" og anden behandling for hyponatriæmi eller andre lægemidler, der øger serumnatrium, kan medføre en højere risiko for at udvikle hurtig korrektion af serumnatrium (se pkt. 4.4) og frarådes derfor under den indledende behandling eller for andre patienter med en meget lav *baseline*-koncentration af serumnatrium, hvor en for hurtig korrektion kan øge risikoen for osmotisk demyelering (se pkt. 4.4).

Virkningen af andre lægemidler på tolvaptans farmakokinetik

CYP3A4-hæmmere

Koncentrationer af tolvaptan i plasma er blevet øget med op til 5,4 gange arealet under tidskurven for plasmakoncentration (AUC) efter administration af stærke CYP3A4-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, makrolidantibiotika, diltiazem) og tolvaptan.

Samtidig indtagelse af grapefrugtjuice og tolvaptan resulterede i en 1,8 gange større eksponering for tolvaptan. Patienter, der tager tolvaptan, skal undlade at indtage grapefrugtjuice.

CYP3A4-inducere

Koncentrationer af tolvaptan i plasma er blevet reduceret med op til 87 % (AUC) efter administration af CYP3A4-inducere. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin, barbiturater) og tolvaptan.

Tolvaptans virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

CYP3A4-substrater

Hos raske personer havde tolvaptan, et CYP3A4-substrat, ingen virkning på plasmakoncentrationerne af visse andre CYP3A4-substrater (f.eks. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan øgede indholdet af lovastatin i plasma 1,3 gange til 1,5 gange. Selvom denne øgning ikke har klinisk relevans, indikerer det, at tolvaptan potentielt kan øge eksponering for CYP3A4-substrater.

Transportørsubstrater

*Substrater for P-glykoprotein*

*In-vitro*-studier indikerer, at tolvaptan er et substrat og en kompetitiv hæmmer af P-glykoprotein (P-gp). Steady state-digoxinkoncentrationer er set øget (1,3 gange øgning i maksimal observeret plasmakoncentration [Cmax] og 1,2 gange øgning af arealet under tidskurven for plasmakoncentration over doseringsintervallet [AUCτ]) ved samtidig administration af flere doser tolvaptan på 60 mg én gang dagligt. Patienter, der får digoxin eller andre smalle terapeutiske P-gp-substrater (f.eks. dabigatranetexilat), skal derfor kontrolleres nøje og evalueres for overdreven effekt, når de behandles med tolvaptan.

*BCRP og OCT1*

Samtidig administration af tolvaptan (90 mg) og rosuvastatin (5 mg), et BCRP-substrat, øgede Cmax og AUCt for rosuvastatin med hhv. 54 % og 69 %. Hvis BCRP-substrater (f.eks. sulfasalazin) administreres samtidig med tolvaptan, skal patienterne behandles med forsigtighed og vurderes for kraftig effekt af disse lægemidler.

Hvis OCT1-substrater (f.eks. metformin) administreres samtidig med tolvaptan, skal patienterne behandles med forsigtighed og vurderes for kraftig effekt af disse lægemidler.

Diuretika

Selv om det ikke ser ud til, at der er en synergistisk eller additiv virkning ved samtidig administration af tolvaptan og loop- og thiaziddiuretika, kan hver præparatklasse potentielt føre til svær dehydrering, hvilket udgør en risikofaktor for nyrefunktionsnedsættelse. Hvis der konstateres dehydrering eller nedsat nyrefunktion, skal der træffes passende foranstaltninger, hvilket kan inkludere seponering af tolvaptan eller dosisnedsættelse af tolvaptan og/eller diuretika, øget væskeindtagelse samt evaluering og korrektion af andre mulige årsager til nyrefunktionsnedsættelse eller dehydrering.

Samtidig administration af vasopressinanaloger

Ud over dets virkning på reabsorptionen af vand i nyrerne er tolvaptan i stand til at blokere vaskulære vasopressin-V2-receptorer, der er involveret i frigivelsen af koagulationsfaktorer (f.eks. von Willebrands-faktor) fra endotelceller. Virkningen af vasopressinanaloger, f.eks. desmopressin, kan derfor nedsættes hos patienter, som anvender disse analoger for at forhindre eller kontrollere blødning, når de administreres samtidigt med tolvaptan.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af tolvaptan til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Tolvaptan "Teva" er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med tolvaptan.

Amning

Det vides ikke, om tolvaptan udskilles i brystmælk hos mennesker.

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyrestudier har vist, at tolvaptan udskilles i brystmælk (se pkt. 5.3).

Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Tolvaptan "Teva" er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Tolvaptan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog skal der ved kørsel eller betjening af maskiner tages højde for, at der kan forekomme svimmelhed, asteni eller synkope.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Tolvaptans bivirkningsprofil ved behandling for SIADH er baseret på en database fra kliniske studier med 3.294 patienter, der blev behandlet med tolvaptan, og er i overensstemmelse med det aktive stofs farmakologi. De farmakodynamisk forudsigelige og mest almindeligt rapporterede bivirkninger er tørst, mundtørhed og pollakisuri, som forekommer hos ca. 18 %, 9 % og 6 % af patienterne.

Tabel over bivirkninger

Hyppighederne for bivirkningerne i kliniske studier er angivet som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

Hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen, kan ikke fastsættes, da der er tale om spontane indberetninger. Hyppigheden af sådanne bivirkninger er derfor angivet som "ikke kendt".

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** |
|  | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Ikke kendt |
| Immunsystemet |  |  |  | Anafylaktisk shock, generaliseret udslæt |
| Metabolisme og ernæring |  | Polydipsi, dehydrering, hyperkaliæmi, hyperglykæmi, hypoglykæmi1, hypernatriæmi1, hyperurikæmi1, nedsat appetit |  |  |
| Nervesystemet |  | Synkope1,hovedpine1,svimmelhed1 | Dysgeusi |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Ortostatisk hypotension |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Forstoppelse, diarré1, tør mund |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Ekkymose, pruritus | Prurisk udslæt1 |  |
| Nyrer og urinveje |  | Pollakiuria, polyuria | Nedsat nyrefunktion |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Tørst | Asteni, pyreksi, utilpashed1 |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Leversyg­domme2,akut leversvigt3 |
| Undersøgelser |  | Blod i urinen1, øget alaninaminotransferse (se pkt. 4.4)1, øget aspartataminotransferase (se pkt. 4.4)1, øget kreatinin i blodet | Øget bilirubin (se pkt. 4.4)1 | Forhøjede transamina­ser2 |
| Kirurgiske og medicinske procedurer | Hurtig korrektion af hyponatriæmi, hvilket sommetider medfører neurologiske symptomer |  |  |  |

1 observeret i kliniske studier, der undersøgte andre indikationer.

2 observeret i sikkerhedsstudie efter markedsføring ved hyponatriæmi sekundært til SIADH.

3 observeret efter markedsføring ved brug af tolvaptan til behandling af ADPKD. Levertransplantation var påkrævet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Hurtig korrektion af hyponatriæmi*

I et sikkerhedsstudie af tolvaptan efter tilladelse til markedsføring hos patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH, herunder en stor andel af patienter med tumorer (især småcellet lungekræft), hos patienter med en lav natriumværdi ved *baseline* og hos patienter med samtidig brug af diuretika og/eller natriumchloridopløsning var incidensen af hurtig korrektion af hyponatriæmi højere end i de kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Enkeltdoser på op til 480 mg og gentagne doser på op til 300 mg daglig i 5 dage har været tolereret i kliniske studier hos raske frivillige. Der findes ingen specifik antidot til forgiftning med tolvaptan. Tegn og symptomer på en akut overdosis kan forventes at være som ved overdreven farmakologisk virkning: en stigning i koncentrationen af serumnatrium, polyuri, tørst og dehydrering/hypovolæmi (kraftig og forlænget aquaresis).

Hos patienter, hvor der er mistanke om tolvaptanoverdosering, anbefales vurdering af blodtryk, puls og temperatur, elektrolytkoncentrationer, ekg og væskestatus. Passende erstatning af vand og/eller elektrolytter skal fortsættes, indtil aquaresis ophører. Dialyse virker måske ikke med hensyn til at fjerne tolvaptan på grund af dets høje bindingsaffinitet for human plasmaprotein (> 98 %).

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diuretika, vasopressin-antagonister. ATC-kode: C 03 XA 01.

Virkningsmekanisme

Tolvaptan er en selektiv vasopressin-V2-receptorantagonist, der specifikt blokerer bindingen af argininvasopressin (AVP) ved V2-receptorerne af de distale dele af nefronen. Tolvaptans affinitet for den humane V2-receptor er 1,8 gange større end for det native AVP.

Oral administration af doser på 7,5 mg til 120 mg tolvaptan hos raske voksne forsøgspersoner medførte en øgning af urinudskillelseshastigheden inden for 2 timer efter dosering. Efter orale enkeltdoser på 7,5 mg til 60 mg steg døgnurinvolumenen dosisafhængigt med døgnvolumener fra 3 til 9 liter. Ved alle doser vendte urinudskillelseshastigheden tilbage til *baseline*-niveauet efter 24 timer. Ved enkeltdoser a 60-480 mg blev der udskilt gennemsnitligt 7 liter i løbet af 0-12 timer uafhængigt af dosis. Mærkbart højere doser tolvaptan giver mere vedvarende respons uden at påvirke omfanget af udskillelsen, eftersom aktive koncentrationer af tolvaptan er til stede gennem længere perioder.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Hyponatriæmi*

I 2 pivotale, dobbeltblindede, placebokontrollerede, kliniske studier blev i alt 424 patienter med euvolæmisk eller hypervolæmisk hyponatriæmi (serumnatrium < 135 mEq/l) grundet en række underliggende årsager (hjertesvigt, levercirrhose, SIADH m.fl.) behandlet i 30 dage med tolvaptan (n = 216) eller placebo (n = 208) med en indledende dosis på 15 mg daglig. Dosis kunne øges til 30 mg og 60 mg daglig afhængigt af respons ifølge en plan for titrering over 3 dage. Gennemsnitskoncentrationen af serumnatrium ved studiets start var 129 mEq/l (område 114 mEq/l til 136 mEq/l).

Det primære endepunkt for disse studier var den gennemsnitlige daglige AUC for ændring i serumnatrium fra *baseline* til dag 4 og fra *baseline* til dag 30. Tolvaptan var bedre i forhold til placebo (p< 0,0001) i begge perioder i begge studier. Virkningen sås hos alle patienter, de alvorlige (serumnatrium: < 130 mEq/l) og lette (serumnatrium: 130 mEq/l til < 135 mEq/l) undergrupper og for alle undergrupper af sygdomsætiologi (f.eks. hjertesvigt, cirrhose, SIADH m.fl.). 7 dage efter seponering af behandlingen blev natriumindholdet reduceret til samme niveau som hos de placebobehandlede patienter.

Efter 3 dages behandling viste den samlede analyse fra de to studier, at fem gange så mange patienter, der fik tolvaptan, i forhold til antallet af placebobehandlede patienter, opnåede normaliserede koncentrationer af serumnatrium (49 % vs. 11 %). Denne virkning fortsatte til dag 30, hvor flere patienter på tolvaptan end på placebo stadig havde normale koncentrationer (60 % vs. 27 %). Disse responser sås hos patienterne uanset underliggende sygdom. Resultaterne af selvvurderet helbredstilstand vha. *SF-12 Health Survey* (spørgeskema) om helbredstilstand ved de mentale scores viste statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer ved behandling med tolvaptan i sammenligning med placebo.

Data for den langvarige sikkerhed og effekt af tolvaptan blev vurderet i op til 106 uger i et klinisk studie hos patienter (alle ætiologier), som forinden havde gennemført et af de pivotale studier med hyponatriæmi. I alt 111 patienter påbegyndte behandling med tolvaptan i et *open-label* forlængelsesstudie, uanset deres tidligere randomisering. Forbedringer i indholdet af serumnatrium blev observeret så tidligt som den første dag efter dosering og fortsatte ved vurderinger under behandlingen op til uge 106. Da behandlingen blev seponeret, reduceredes koncentrationerne af serumnatrium til ca. *baseline* på trods af genoptaget standardbehandling.

I et randomiseret (1:1:1), dobbeltblindet pilotstudie med 30 patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH blev tolvaptans farmakodynamik efter enkeltdoser af 3,75 mg, 7,5 mg og 15 mg undersøgt. Resultaterne var stærkt varierende med store overlap mellem dosisgrupperne; ændringerne var ikke signifikant korreleret med tolvaptan-eksponering. De gennemsnitlige maksimale ændringer i serumnatrium var højest efter 15 mg-dosen (7,9 mmol/l), mens de mediane maksimale ændringer var højest for 7,5 mg-dosen (6,0 mmol/l). De individuelle maksimale stigninger i serumnatrium var negativt korreleret med væskebalance; den gennemsnitlige ændring i væskebalance viste et dosisafhængigt fald. Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i kumulativ urinvolumen og urinudskillelseshastighed var 2 gange højere for 15 mg-dosen sammenholdt med 7,5 mg- og 3,75 mg-dosen, hvis respons var omtrent den samme.

*Hjertesvigt*

EVEREST *(Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan)* var et langvarigt, dobbeltblindet, kontrolleret, klinisk studie med patienter indlagt med forværring af hjertesvigt og tegn og symptomer på volumenbelastning. I det langvarige studie blev i alt 2.072 patienter behandlet med 30 mg tolvaptan med standardbehandling, og 2.061 fik placebo med standardbehandling. Det primære formål med studiet var at sammenligne virkningen af tolvaptan + standardbehandling med placebo + standardbehandling i forhold til tiden til mortalitet af alle årsager og tiden til første forekomst af kardiovaskulær mortalitet eller indlæggelse for hjertesvigt. Behandling med tolvaptan havde ingen statistisk signifikante favorable eller ikke-favorable virkninger på generel overlevelse eller det kombinerede endepunkt for kardiovaskulær mortalitet eller indlæggelse for hjertesvigt, og gav ikke overbevisende evidens for klinisk relevant gavn.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referenceproduktet indeholdende tolvaptan i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandling for fortyndingshyponatræmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes tolvaptan hurtigt med maksimale plasmakoncentrationer ca. 2 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af tolvaptan er ca. 56 %. Administration af en dosis på 60 mg sammen med et fedtholdigt måltid øger den højeste koncentration med 1,4 gange uden ændring af AUC og urinvolumen. Efter orale enkeltdoser på ≥ 300 mg tyder det på, at maksimale plasmakoncentrationer bliver stabile, muligvis på grund af mættet absorption.

Fordeling

Tolvaptan binder sig reversibelt (98 %) til plasmaproteiner.

Biotransformation

Tolvaptan metaboliseres i høj grad i leveren. Mindre end 1 % uomdannet aktivt stof udskilles uændret med urinen.

*In-vitro*-studier indikerer, at tolvaptan og dets oxobutylsyremetabolit kan have potentialet for at hæmme OATP1B1-, OAT3-, BCRP- og OCT1-transportører. Administration af rosuvastatin (OATP1B1-substrat) eller furosemid (OAT3-substrat) hos raske forsøgspersoner med øget plasmakoncentration af oxobutylsyremetabolitten (hæmmer af OATP1B1 og OAT3) havde ikke væsentlig indvirkning på rosuvastatins eller furosemids farmakokinetik. Se pkt. 4.5.

Elimination

Den terminale eliminationshalveringstid er ca. 8 timer, og steady state-koncentrationer af tolvaptan opnås efter første dosis.

Studier med radioaktivt mærket tolvaptan viste, at 40 % af radioaktiviteten blev genfundet i urinen, og 59 % blev genfundet i fæces, hvor uomdannet tolvaptan udgjorde 32 % af radioaktiviteten. Tolvaptan er kun en mindre komponent i plasma (3 %).

Linearitet

Tolvaptan har lineær farmakokinetik ved doser på 7,5 mg til 60 mg.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

*Alder*

Tolvaptans clearance påvirkes ikke signifikant af alder.

*Nedsat leverfunktion*

Virkningen af let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) på tolvaptans farmakokinetik blev undersøgt hos 87 patienter med leversygdom af forskellig oprindelse. Ingen klinisk signifikante ændringer er blevet set ved clearance ved doser på 5 mg til 60 mg. Der er meget begrænset information tilgængelig for patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med hepatisk ødem var AUC for tolvaptan hos patienter med svært (Child-Pugh klasse C) og mildt eller moderat (Child-Pugh klasse A og B) nedsat leverfunktion 3,1 gange og 2,3 gange højere end hos raske forsøgspersoner.

*Nedsat nyrefunktion*

I en analyse af populationsfarmakokinetik hos patienter med hjertesvigt var tolvaptankoncentrationer hos patienter med let (kreatininclearance [Ccr] 50 ml/min til 80 ml/min.) eller moderat (Ccr 20 ml/min til 50 ml/min.) nedsat nyrefunktion ikke signifikant anderledes end tolvaptankoncentrationer hos patienter med normal nyrefunktion (Ccr 80 ml/min til 150 ml/min.). Virkning og sikkerhed af tolvaptan hos patienter med kreatininclearance < 10 ml/min er ikke vurderet og er derfor ikke kendt.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogenicitet.

Teratogenicitet sås hos kaniner, der fik 1.000 mg/kg/dag (3,9 gange eksponeringen hos mennesker ved 60 mg-dosen baseret på AUC). Ingen teratogen effekt sås hos kaniner ved 300 mg/kg/dag (op til 1,9 gange eksponeringen hos mennesker ved 60 mg-dosen baseret på AUC).

I et peri- og postnatalt studie med rotter sås forsinket ossifikation og reduceret kropsvægt hos ungerne ved den høje dosis på 1.000 mg/kg/dag.

To fertilitetsstudier med rotter viste påvirkning på den parentale generation (nedsat fødeindtag, langsommere kropsvægtforøgelse, spytflåd), men tolvaptan påvirkede ikke reproduktionsevnen hos hanrotter, og der sås ingen påvirkning på fostre. Hos hunrotter blev der i begge studier observeret abnorme østralperioder.

NOAEL-niveauet (niveauet uden observeret negativ effekt) for indvirkning på reproduktionsevnen hos hunrotter (100 mg/kg/dag) var ca. 6,7 gange eksponeringen hos mennesker ved 60 mg-dosen baseret på AUC.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumlaurylsulfat

Povidon

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning og enkeltdosisblisterpakning

Blisterpakning af PVC/Aclar/PVC med folielåg af papir/PET/aluminium.

Blisterpakning af PVC/Aclar/PVC med folielåg af aluminium.

Blisterpakning af OPA/aluminium/PVC med folielåg af papir/PET/aluminium.

Pakningsstørrelser

Blisterpakning: 10 og 30 tabletter.

Enkeltdosisblisterpakning: 10×1 og 30×1 tablet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

15 mg: 61805

30 mg: 61806

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. juni 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. november 2023