

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tolvaptan Accord 7,5 mg Tabletten
Tolvaptan Accord 15 mg Tabletten
Tolvaptan Accord 30 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGTolvaptan Accord 7,5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 7,5 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

17,5 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

Tolvaptan Accord 15 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

35 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

Tolvaptan Accord 30 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

70 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Tolvaptan Accord 7,5 mg Tabletten

Hellblaue bis blaue, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „MT“ auf einer Seite und „18“ auf der anderen Seite und einer Größe von ca. 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg Tabletten

Hellblaue bis blaue, dreieckige, bikonvexe, unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „MT“ auf einer Seite und „7“ auf der anderen Seite und einer Größe von ca. 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg Tabletten

Hellblaue bis blaue, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tabletten mit der Prägung „MT“ auf einer Seite und „8“ auf der anderen Seite und einer Größe von ca. 8,1 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Tolvaptan wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Da eine Dosisstärkungsphase mit enmaschiger Überwachung des Serumnatriumspiegels und des Volumenstatus notwendig ist (siehe Abschnitt 4.4), muss die Behandlung mit Tolvaptan im Krankenhaus eingeleitet werden.

Dosierung

Die Behandlung mit Tolvaptan muss mit einer Dosis von 15 mg einmal täglich eingeleitet werden. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit auf maximal 60 mg einmal täglich erhöht werden, um den gewünschten Natriumspiegel im Serum zu erreichen.

Bei Patienten für die ein Risiko für eine zu rasche Korrektur des Natriumspiegels besteht, z. B. Patienten, die an onkologischen Vorerkrankungen leiden, die sehr niedrige Ausgangsnatriumspiegel aufweisen, Diuretika einnehmen oder ergänzende Natriumpräparate einnehmen, sollte eine Dosierung von 7,5 mg in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

In der Titrationsphase sind die Patienten auf Serumnatrium und Volumenstatus zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Falls sich der Serumnatriumspiegel nicht ausreichend bessert, sind andere Behandlungsoptionen statt Tolvaptan oder zusätzlich zu Tolvaptan in Erwägung zu ziehen. Die Anwendung von Tolvaptan in Kombination mit anderen Optionen kann eine Steigerung des Risikos einer zu raschen Korrektur des Serumnatriumspiegels bewirken (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Bei Patienten mit angemessenem Anstieg des Serumnatriumspiegels sind die Grunderkrankung und der Serumnatriumspiegel regelmäßig zu überwachen, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung mit Tolvaptan bewerten zu können. Bei Hyponatriämie hängt die Behandlungsdauer von der Grunderkrankung und ihrer Behandlung ab. Es wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit Tolvaptan andauert, bis die Grunderkrankung angemessen behandelt wurde oder bis die Hyponatriämie kein klinisches Problem mehr darstellt.

Tolvaptan darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere PatientengruppenEingeschränkte Nierenfunktion

Tolvaptan ist bei Patienten mit Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Tolvaptan wurde nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Population ist nicht ausreichend belegt.

Auf Basis der vorhandenen Daten ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Informationen über Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) vor. Bei diesen Patienten ist die Dosierung vorsichtig zu handhaben und Elektrolythaushalt und Volumenstatus sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (Child-Pugh Klassen A und B).

Ältere

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Tolvaptan wird für die pädiatrische Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Anwendung erfolgt vorzugsweise morgens, unabhängig von den Mahlzeiten. Die Tabletten müssen unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Benzazepin oder Benzazepin-Derivate (siehe Abschnitt 4.4).
- Anurie
- Volumendepletion
- Hypovolämische Hyponatriämie
- Hypernatriämie
- Patienten ohne Durstgefühl
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungDringende Notwendigkeit für eine akute Erhöhung des Serumnatriumwerts

Tolvaptan wurde im Zusammenhang mit einer dringenden Notwendigkeit für eine akute Erhöhung des Serumnatriumwerts noch nicht untersucht. Bei diesen Patienten muss eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Zugang zu Wasser

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, wie z. B. Durst, Mundtrockenheit und Dehydratation (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen die Patienten Zugang zu Wasser haben und in der Lage sein, Wasser in ausreichender Menge zu trinken. Wenn Patienten mit Flüssigkeitsrestriktion

mit Tolvaptan behandelt werden, ist extra große Vorsicht geboten, um sicherzustellen, dass die Patienten nicht zu stark dehydrieren.

Dehydration

Während der Einnahme von Tolvaptan muss der Volumenstatus der Patienten überwacht werden, weil die Behandlung mit Tolvaptan zu schwerer Dehydration, die einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt, führen kann. Wenn Dehydration bemerkt wird, müssen angemessene Maßnahmen ergriffen werden, wie z. B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr.

Harnausflussobstruktion

Der Harnabgang muss sichergestellt sein. Patienten mit partieller Harnausflussbehinderung, beispielsweise Patienten mit Prostatahypertrophie oder Miktionsstörungen, weisen ein erhöhtes Risiko für eine akute Retention auf.

Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus muss bei allen Patienten und besonders bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz überwacht werden. Die Verabreichung von Tolvaptan kann zu rasche Anstiege der Serumnatriumspiegel verursachen (≥ 12 mmol/l pro 24 Stunden, siehe unten); deshalb muss die Überwachung des Serumnatriumspiegels bei allen Patienten spätestens 4 bis 6 Stunden nach Einleitung der Behandlung begonnen werden. In den ersten 1 bis 2 Tagen und bis zur Stabilisierung der Tolvaptan-Dosis müssen der Serumnatriumspiegel und der Volumenstatus mindestens alle 6 Stunden überwacht werden.

Zu rasche Korrektur des Serumnatriumspiegels

Bei Patienten mit sehr niedrigen Serumnatrium-Ausgangsspiegeln kann ein erhöhtes Risiko für eine zu schnelle Korrektur des Serumnatriumspiegels bestehen.

Eine zu rasche Korrektur von Hyponatriämie (Anstieg ≥ 12 mmol/l/24 Stunden) kann zu osmotischer Demyelinisierung und so zu Dysarthrie, Mutismus, Dysphagie, Lethargie, affektiven Veränderungen, spastischer Quadriparese, Krampfanfällen, Koma oder Tod führen. Deshalb müssen die Patienten nach Einleitung der Behandlung engmaschig auf Serumnatrium und Volumenstatus überwacht werden (siehe oben).

Zur Minimierung des Risikos einer zu raschen Hyponatriämie-Korrektur soll der Serumnatriumspiegel weniger als 10 mmol/l/24 Stunden bis 12 mmol/l/24 Stunden bzw. weniger als 18 mmol/l/48 Stunden ansteigen. Deshalb gelten in der frühen Behandlungsphase strengere vorbeugende Grenzwerte.

Wenn die Natriumkorrektur 6 mmol/l in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung bzw. 8 mmol/l in den ersten 6 bis 12 Stunden übersteigt, ist die Möglichkeit einer zu raschen Natriumkorrektur in Erwägung zu ziehen. Der Serumnatriumspiegel dieser Patienten soll häufiger überwacht werden und die Verabreichung einer hypotonischen Flüssigkeit wird empfohlen. Wenn der Serumnatriumspiegel ≥ 12 mmol/l innerhalb von 24 Stunden oder ≥ 18 mmol/l innerhalb von 48 Stunden ansteigt, ist die Behandlung mit Tolvaptan zu unterbrechen oder zu beenden und anschließend ist eine hypotonische Flüssigkeit zu verabreichen.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Demyelinisierungssyndrome, z. B. Hypoxie, Alkoholismus oder Fehlernährung, kann die angemessene Natriumkorrekturrate geringer sein als bei Patienten ohne Risikofaktoren; diese Patienten sollen sehr sorgfältig behandelt werden.

Patienten, die vor Einleitung der Behandlung mit Tolvaptan eine andere Hyponatriämie-Therapie oder Arzneimittel erhielten, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen (siehe Abschnitt 4.5), müssen sehr vorsichtig behandelt werden. Das Risiko für eine zu schnelle Korrektur der Serumnatriumspiegel in den ersten 1 bis 2 Behandlungstagen kann bei diesen Patienten aufgrund von potentiellen additiven Wirkungen erhöht sein.

Es wird nicht empfohlen, Tolvaptan während der Einleitung der Behandlung oder bei anderen Patienten mit sehr niedrigen Serumnatrium-Ausgangsspiegeln gleichzeitig mit anderen Hyponatriämie-Behandlungen und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetiker mit erhöhter Blutzuckerkonzentration (z. B. über 300 mg/dl) können Pseudohyponatriämie zeigen. Dieser Zustand ist vor und während der Behandlung mit Tolvaptan auszuschließen.

Tolvaptan kann Hyperglykämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist bei Diabetikern, die mit Tolvaptan behandelt werden, vorsichtige Behandlung erforderlich. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes Typ II zu.

Idiosynkratische Hepatotoxizität

Eine durch Tolvaptan induzierte Leberschädigung wurde in klinischen Studien beobachtet, in denen die Langzeitanwendung von Tolvaptan bei einer anderen Indikation (autosomale dominante polyzystische Nierenerkrankung [ADPKD]) in höheren Dosierungen als für die zugelassene Indikation untersucht wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurde bei der Behandlung von ADPKD mit Tolvap-

tan über akutes Leberversagen berichtet, das eine Lebertransplantation nötig machte (siehe Abschnitt 4.8).

In diesen klinischen Studien wurden bei 3 mit Tolvaptan behandelten Patienten klinisch signifikante Anstiege (mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normalbereichs, *Upper Limit of Normal* [ULN]) von Serum-Alaninaminotransferase (ALT) und klinisch signifikante Anstiege (mehr als $2 \times$ ULN) von Serum-Gesamtbilirubin beobachtet. Darüber hinaus wurde bei mit Tolvaptan behandelten Patienten eine erhöhte Inzidenz von signifikanten Anstiegen von ALT [4,4 % (42/958)] im Vergleich zu Placebo [1,0 % (5/484)] beobachtet. Ein Anstieg ($> 3 \times$ ULN) von Aspartataminotransferase (AST) im Serum wurde bei 3,1 % (30/958) Patienten unter Tolvaptan und bei 0,8 % (4/484) Patienten unter Placebo beobachtet. Die meisten auffälligen Leberenzymwerte wurden in den ersten 18 Behandlungsmonaten beobachtet. Die Anstiege gingen nach Absetzen von Tolvaptan allmählich zurück. Diese Befunde können ein Hinweis darauf sein, dass Tolvaptan das Potential zur Auslösung einer irreversiblen und potentiell tödlichen Leberschädigung hat.

In einer nach der Zulassung durchgeführten Studie zur Sicherheit von Tolvaptan bei Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH wurden mehrere Fälle von Lebererkrankungen und erhöhten Transaminasewerten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die mit Tolvaptan behandelt werden und über Symptome klagen, die auf eine Leberschädigung hinweisen könnten, wie beispielsweise Müdigkeit, Anorexie, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Ikterus, müssen unverzüglich Leberfunktionstests durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine Leberschädigung muss Tolvaptan sofort abgesetzt werden, eine angemessene Behandlung eingeleitet werden und Untersuchungen zur Bestimmung der wahrscheinlichen Ursache durchgeführt werden. Die Behandlung mit Tolvaptan darf bei den Patienten erst wieder eingeleitet werden, wenn definitiv feststeht, dass die Ursache für die beobachtete Leberschädigung nicht mit der Behandlung mit Tolvaptan in Zusammenhang steht.

Anaphylaxie

Nach der Markteinführung wurden nach der Verabreichung von Tolvaptan sehr seltene Fälle von Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischem Schock und generalisiertem Ausschlag) berichtet. Während der Behandlung müssen Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, die nachweislich überempfindlich auf Benzazepine oder Benzazepin-Derivate (z. B. Benazepril, Conivaptan, Fenoldopam-Mesylat oder Mirtazapin) reagieren, kann das Risiko bestehen, dass sie überempfindlich auf Tolvaptan reagieren (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Tolvaptan sofort abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Da Überempfindlichkeit eine Gegenanzeige ist (siehe Abschnitt 4.3), darf die Behandlung nach einer anaphylaktischen Reaktion oder anderen schweren allergischen Reaktionen nicht wieder aufgenommen werden.

Lactose

Tolvaptan enthält Lactose als einen sonstigen Bestandteil. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Hyponatriämie-Therapien und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen

Aus kontrollierten Studien mit gleichzeitiger Verabreichung von Tolvaptan und anderen Hyponatriämie-Therapien, wie z. B. hypertone Natriumchloridlösung, orale Natriumformulierungen und Arzneimittel, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, liegen keine Erfahrungen vor. Arzneimittel mit einem hohen Natriumgehalt, wie z. B. analgetische Brausepräparate und bestimmte natriumhaltige Mittel gegen Verdauungsstörungen können ebenfalls die Natriumkonzentration im Serum erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan mit anderen Hyponatriämie-Therapien oder anderen Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, kann das Risiko für eine zu rasche Korrektur des Serumnatriumspiegels erhöhen (siehe Abschnitt 4.4) und wird daher nicht empfohlen während der Einleitung der Behandlung oder bei anderen Patienten mit sehr niedrigen Serumnatrium-Ausgangsspiegeln, bei denen eine rasche Korrektur ein Risiko für osmotische Demyelinierung darstellen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan

CYP3A4-Hemmer

Die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan stiegen nach Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern um das bis zu 5,4-Fache der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (AUC) an. Bei gleichzeitiger Verabreichung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Ketoconazol, Makrolid-Antibiotika, Diltiazem) und Tolvaptan ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Verabreichung von Grapefruitsaft und Tolvaptan erhöhte die Exposition gegenüber Tolvaptan um das 1,8-Fache.

Patienten, die mit Tolvaptan behandelt werden, sollten auf Grapefruitsaft verzichten.

CYP3A4-Induktoren

Die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan wurden nach Verabreichung von CYP3A4-Induktoren um bis zu 87 % (AUC) verringert. Eine gleichzeitige Verabreichung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Barbiturate) und Tolvaptan muss vorsichtig erfolgen.

Wirkung von Tolvaptan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Bei gesunden Probanden hatte Tolvaptan, ein CYP3A4-Substrat, keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen einiger anderer CYP3A4-Substrate (z. B. Warfarin oder Amiodaron). Tolvaptan erhöhte die Plasmaspiegel von Lovastatin um das 1,3-Fache bis 1,5-Fache. Obwohl dieser Anstieg keine klinische Relevanz hat, weist er darauf hin, dass Tolvaptan die Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten potentiell erhöhen kann.

Transporter-Substrate

P-Glykoprotein-Substrate

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Tolvaptan ein Substrat und kompetitiver Hemmer von P-Glykoprotein ist (P-gp). Die *Steady-State*-Digoxin-Konzentrationen waren bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer einmal täglicher Dosen von 60 mg Tolvaptan erhöht (1,3-fache Erhöhung der maximal beobachteten Plasmakonzentration [C_{max}] und 1,2-fache Erhöhung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve über das Dosierungsintervall [AUC_t]). Daher müssen Patienten, die Digoxin oder andere therapeutisch eng wirksame P-gp-Substrate (z. B. Digabitrantexilat) erhalten, vorsichtig behandelt und auf übermäßige Wirkungen untersucht werden, wenn sie mit Tolvaptan behandelt werden.

BCRP und OCT1

Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan (90 mg) mit Rosuvastatin (5 mg), einem BCRP-Substrat, erhöhte die C_{max} und AUC_t von Rosuvastatin um 54 % bzw. 69 %. Wenn BCRP-Substrate (z. B. Sulfasalazin) zusammen mit Tolvaptan verabreicht werden, müssen die Patienten vorsichtig behandelt und auf übermäßige Wirkungen dieser Arzneimittel untersucht werden.

Wenn OCT1-Substrate (z. B. Metformin) gleichzeitig mit Tolvaptan angewendet werden, muss dabei vorsichtig vorgegangen werden und die Patienten müssen auf übermäßige Wirkungen dieser Arzneimittel untersucht werden.

Diuretika

Obwohl die gleichzeitige Anwendung von Tolvaptan mit Schleifen- und

Thiaziddiuretika keine synergistische oder additive Wirkung zu haben scheint, kann jede Arzneimittelklasse potentiell zu schwerer Dehydratation führen, was einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt. Bei Hinweisen auf Dehydratation oder Nierenfunktionsstörung sind angemessene Maßnahmen zu ergreifen, wie z. B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und/oder der Diuretika, Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr, Untersuchung und Behandlung anderer möglicher Ursachen von Nierenfunktionsstörung oder Dehydratation.

Gleichzeitige Verabreichung mit Vasopressin-Analoga

Zusätzlich zu seiner aquaretischen Wirkung auf die Nieren kann Tolvaptan vaskuläre Vasopressin-V2-Rezeptoren, die an der Freisetzung von Gerinnungsfaktoren (z. B. Von-Willebrand-Faktor) aus den Endothelzellen beteiligt sind, unterdrücken. Deshalb kann bei Patienten, die solche Analoga zur Prävention oder Kontrolle von Blutungen erhalten, bei gleichzeitiger Verabreichung mit Tolvaptan die Wirkung von Vasopressin-Analoga, wie Desmopressin, abgeschwächt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tolvaptan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tolvaptan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Tolvaptan eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolvaptan in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tolvaptan in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tolvaptan ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tolvaptan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit

zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel, Asthenie oder Synkope auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan bei SIADH beruht auf einer klinischen Studien-Datenbank mit 3 294 mit Tolvaptan behandelten Patienten und entspricht der Pharmakologie des Wirkstoffs. Die pharmakodynamisch vorhersagbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durst, Mundtrockenheit und Pollakisurie. Sie treten bei ca. 18 %, 9 % bzw. 6 % der Patienten auf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen aus klinischen Studien entsprechen

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als „nicht bekannt“ bezeichnet.

Siehe Tabelle 1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Rasche Korrektur der Hyponatriämie

Bei einer großen Zahl von Patienten mit Tumoren (insbesondere kleinzelligem Bronchialkarzinom), Patienten mit niedrigem Ausgangs-Serumna-

triumspiegel sowie Patienten, die gleichzeitig Diuretika und/oder eine Natriumchloridlösung anwendeten, war die in einer nach der Zulassung durchgeführten Studie zur Sicherheit von Tolvaptan bei Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH beobachtete Inzidenz einer raschen Korrektur der Hyponatriämie höher als in klinischen Studien.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, Generalisierter Hautausschlag
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Polydipsie, Dehydration, Hyperkaliämie, Hyperglykämie, Hypoglykämie ¹ , Hyponatriämie ¹ , Hyperurikämie ¹ , Verminderter Appetit		
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope ¹ , Kopfschmerzen ¹ , Schwindelgefühl ¹	Dysgeusie	
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Obstipation, Diarrhoe ¹ , Mundtrockenheit		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ecchymosis, Pruritus	Juckender Ausschlag ¹	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakisurie, Polyurie	Nierenfunktionsstörung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Durst	Asthenie, Pyrexie, Unwohlsein ¹		
Leber- und Gallenerkrankungen				Erkrankungen der Leber ² , Akutes Leberversagen ³
Untersuchungen		Blut im Urin nachweisbar ¹ , Alaninaminotransferase erhöht (siehe Abschnitt 4.4) ¹ , Aspartataminotransferase erhöht (siehe Abschnitt 4.4) ¹ , Kreatinin im Blut erhöht	Bilirubin erhöht (siehe Abschnitt 4.4) ¹	Transaminasen erhöht ²
Chirurgische und medizinische Eingriffe	Rasche Hyponatriämie-Korrektur, die manchmal zu neurologischen Symptomen führt			

¹ in klinischen Studien, in denen andere Indikationen untersucht wurden beobachtet.

² aus einer nach der Zulassung durchgeführten Studie zur Sicherheit bei Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH.

³ nach Markteinführung von Tolvaptan bei der Behandlung von ADPKD beobachtet. Lebertransplantation war notwendig.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 480 mg und mehrfache Dosen bis zu 300 mg pro Tag für 5 Tage wurden in klinischen Studien an gesunden Probanden gut vertragen. Es gibt kein spezielles Gegenmittel für eine Vergiftung mit Tolvaptan. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Anzeichen und Symptome einer akuten Überdosierung denen einer übermäßigen pharmakologischen Wirkung entsprechen: Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, Polyurie, Durst und Dehydratation/Hypovolämie (ausgeprägte und anhaltende Aquarese).

Bei Patienten, die vermutlich eine Tolvaptan-Überdosierung genommen haben, wird eine Untersuchung der Vitalzeichen, Elektrolytkonzentrationen, des Flüssigkeitsstatus und ein EKG empfohlen. Bis zum Abklingen der Wasserdiurese (Aquarese) müssen Wasser und/oder Elektrolyte ausreichend zugeführt werden. Eine Dialyse zur Beseitigung von Tolvaptan ist aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität an menschliches Plasmaprotein (> 98 %) möglicherweise nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretika, Vasopressinantagonisten, ATC-Code: C03XA01

Wirkmechanismus

Tolvaptan ist ein selektiver Vasopressinantagonist, der speziell die Bindung von Arginin-Vasopressin (AVP) an die V2-Rezeptoren der distalen Bereiche des Nephrons blockiert. Die Affinität von Tolvaptan für den humanen V2-Rezeptor ist 1,8-mal größer als die von nativem AVP.

Bei gesunden erwachsenen Probanden verursachte die orale Verabreichung von Tolvaptan in Dosen von 7,5 mg bis 120 mg eine Zunahme der Harnausscheidung innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung. Nach oralen Einzeldosen von 7,5 mg bis 60 mg erhöhte sich das 24-Stunden-Urinvolumen dosisabhängig, mit Tagesvolumen im Bereich von 3 bis 9 Litern. Die Urin-Ausscheidungsraten kehrten bei allen Dosen nach 24 Stunden auf die Ausgangswerte zurück. Bei Einzeldosen von 60 mg bis 480 mg wurden im Mittel während 0 bis 12 Stunden unabhängig von der Dosis ca. 7 Liter ausgeschieden. Wesentlich höhere Dosen von Tolvaptan erzeugen anhaltendere Reaktionen ohne Beeinflussung der Ausscheidungsmenge, weil aktive Konzentrationen von Tolvaptan über längere Zeit vorliegen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hyponatriämie

In 2 pivotalen, placebo-kontrollierten, klinischen Doppelblindstudien wurden insgesamt 424 Patienten mit euvolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie (Serumnatrium < 135 mÄq/l)

aufgrund verschiedener Grundursachen (Herzinsuffizienz [HI], Leberzirrhose, SIADH und andere) 30 Tage mit Tolvaptan (n = 216) oder Placebo (n = 208) in einer Anfangsdosis von 15 mg/Tag behandelt. Die Dosis konnte in Abhängigkeit vom Ansprechen unter Verwendung eines 3-Tage-Titrationsschemas auf 30 mg/Tag und 60 mg/Tag erhöht werden. Die mittlere Serumnatriumkonzentration bei Aufnahme in die Studie betrug 129 mÄq/l (Bereich 114 mÄq/l bis 136 mÄq/l).

Der primäre Endpunkt für diese Studien war die durchschnittliche tägliche AUC für die Veränderung der Serumnatriumkonzentration von der Ausgangswerthebung bis Tag 4 und von der Ausgangswerthebung bis Tag 30. Tolvaptan war dem Placebo in beiden Studien bei beiden Zeiträumen überlegen ($p < 0,0001$). Diese Wirkung zeigte sich bei allen Patienten, in den Untergruppen mit schwerer (Serumnatrium: < 130 mÄq/l) und leichter (Serumnatrium: 130 mÄq/l bis < 135 mÄq/l) Erkrankung und in den Untergruppen aller Krankheitsätiologien (z. B. Herzinsuffizienz, Zirrhose, SIADH/andere). Sieben Tage nach Abbruch der Behandlung fielen die Natriumwerte auf die Spiegel der mit Placebo behandelten Patienten.

Nach 3-tägiger Behandlung ergab die gepoolte Auswertung der beiden Studien, dass sich bei 5-mal so viel Tolvaptan-Patienten die Serumnatriumkonzentrationen normalisierten als bei Placebo-Patienten (49 % versus 11 %). Diese Wirkung setzte sich bis Tag 30 fort, an dem mehr Tolvaptan-Patienten als Placebo-Patienten noch immer normale Konzentrationen aufwiesen (60 % versus 27 %). Diese Reaktionen zeigten sich bei den Patienten unabhängig von der Grunderkrankung. Die Ergebnisse des selbst beurteilten Gesundheitszustands mit dem SF-12 Health Survey für mentale Scores zeigten statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen für Tolvaptan im Vergleich zu Placebo.

Die Daten zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Tolvaptan wurden bis zu 106 Wochen in einer klinischen Studie an Patienten (jede Ätiologie) beurteilt, die zuvor eine der pivotalen Hyponatriämie-Studien abgeschlossen hatten. Insgesamt begannen 111 Patienten in einer offenen Verlängerungsstudie mit der Behandlung mit Tolvaptan, unabhängig von ihrer vorherigen Randomisierung. Verbesserungen der Serumnatriumkonzentrationen zeigten sich schon am ersten Tag nach Verabreichung der Dosis und hielten in Untersuchungen während der Behandlung bis Woche 106 an. Bei Abbruch der Behandlung sanken die Serumnatriumkonzentrationen ungefähr auf die Ausgangswerte, trotz Wiederherstellung der Standardtherapie.

In einer randomisierten (1:1:1), doppelblinden Pilotstudie mit 30 Patienten mit Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH wurde die Pharmakodynamik von Tolvaptan nach Einzeldosen von 3,75 mg, 7,5 mg und 15 mg untersucht. Die Ergebnisse

waren äußerst variabel, wobei es zu großen Überlappungen zwischen den Dosisgruppen kam. Die Änderungen wiesen keine signifikante Korrelation mit der Tolvaptan-Exposition auf. Die mittleren maximalen Änderungen des Serumnatriumspiegels waren nach der Dosis von 15 mg (7,9 mmol/l) am höchsten, mediane maximale Änderungen waren jedoch bei der Dosis von 7,5 mg (6,0 mmol/l) am höchsten. Die jeweiligen maximalen Anstiege des Serumnatriumspiegels korrelierten negativ mit dem Flüssigkeitsgleichgewicht. Mittlere Änderungen im Flüssigkeitsgleichgewicht zeigten eine dosisabhängige Senkung. Im Vergleich zum Ausgangswert waren die mittleren Änderungen des Sammelurinvolumens und der Urinausscheidungsraten unter der 15-mg-Dosis 2-mal höher als unter den 7,5-mg- und 3,75-mg-Dosen, welche beide zu einem ähnlichen Ansprechen führten.

Herzinsuffizienz

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan-Outcome-Studie mit Tolvaptan zur Untersuchung der Wirksamkeit von Vasopressinantagonismus bei Herzinsuffizienz) war eine kontrollierte klinische Doppelblindstudie zur Untersuchung des Langzeitresultats an Patienten, die wegen schlimmer werdender Herzinsuffizienz und Zeichen und Symptomen einer Volumenüberlastung im Krankenhaus behandelt wurden. In der Studie zur Untersuchung des Langzeitergebnisses erhielten insgesamt 2 072 Patienten 30 mg Tolvaptan mit Standardversorgung (SV) und 2 061 erhielten Placebo mit SV. Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirkungen von Tolvaptan + SV mit Placebo + SV auf die Zeit bis zur Mortalität jeder Ursache und auf die Zeit bis zum ersten Auftreten von kardiovaskulärer (CV) Mortalität oder stationärer Aufnahme wegen Herzinsuffizienz. Die Behandlung mit Tolvaptan hatte weder günstige noch ungünstige statistisch signifikante Wirkungen auf das Gesamtüberleben oder den kombinierten Endpunkt von CV-Mortalität oder stationärer Aufnahme wegen Herzinsuffizienz und erbrachte keine überzeugenden Belege für einen klinisch relevanten Vorteil.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Tolvaptan in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Verdünnungshyponatriämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Tolvaptan schnell resorbiert, wobei die Spitzenplasmakonzentrationen ca. 2 Stunden nach Verabreichung erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolvaptan beträgt

ca. 56 %. Die gleichzeitige Verabreichung einer Dosis von 60 mg mit einer fettreichen Mahlzeit erhöht die Spitzenkonzentrationen auf das 1,4-Fache, ohne dass es dabei zu Änderungen in der AUC oder der Urinausscheidung kommt. Nach oralen Einzeldosen von ≥ 300 mg scheinen die Spitzenplasmakonzentrationen ein Plateau zu erreichen, das möglicherweise auf eine Sättigung der Absorption zurückzuführen ist.

Verteilung

Tolvaptan bindet reversibel (98 %) an Plasmaproteine.

Biotransformation

Tolvaptan wird umfangreich von der Leber verstoffwechselt. Weniger als 1 % des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Tolvaptan oder dessen Oxobutyryl-Metabolit das Potenzial haben könnten, OATP1B1-, OAT3-, BCRP- und OCT1-Transporter zu hemmen. Die Verabreichung von Rosuvastatin (OATP1B1-Substrat) oder Furosemid (OAT3-Substrat) an gesunde Probanden mit erhöhten Plasmakonzentrationen des Oxobuttersäuremetaboliten (Inhibitor von OATP1B1 und OAT3) führte zu keiner nennenswerten Veränderung der Pharmakokinetik von Rosuvastatin oder Furosemid. Siehe Abschnitt 4.5.

Elimination

Die terminale Eliminationshalbwertszeit liegt bei etwa 8 Stunden, und die Steady-State-Konzentrationen von Tolvaptan werden nach der ersten Dosis erreicht.

Versuche mit radioaktiv markiertem Tolvaptan zeigten, dass 40 % der Radioaktivität im Urin wiedergefunden wurde, während 59 % in den Fäzes gefunden wurden, wo unverändertes Tolvaptan 32 % der Radioaktivität ausmachte. Tolvaptan ist nur eine untergeordnete Komponente im Plasma (3 %).

Linearität

Tolvaptan weist lineare Pharmakokinetik für Dosen von 7,5 mg bis 60 mg auf.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

Alter

Die Clearance von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Wirkung einer leicht oder mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh Klassen A und B) auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan wurde an 87 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedenen Ursprungs untersucht. Für Dosen im Bereich von 5 mg

bis 60 mg wurden keine klinisch signifikanten Veränderungen der Clearance beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C) liegen nur in sehr begrenztem Umfang Informationen vor.

In einer Analyse zur Gruppenpharmakokinetik bei Patienten mit Leberödem waren die AUC-Werte von Tolvaptan bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh Klasse C) und leichter oder mäßiger (Child-Pugh Klasse A und B) Leberinsuffizienz 3,1-mal bzw. 2,3-mal so hoch wie bei gesunden Personen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Analyse zur Gruppenpharmakokinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterschieden sich die Konzentrationen von Tolvaptan bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance [C_{cr}] 50 ml/min bis 80 ml/min) oder mittelschwerer (C_{cr} 20 ml/min bis 50 ml/min) Niereninsuffizienz nicht signifikant von den Konzentrationen von Tolvaptan bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (C_{cr} 80 ml/min bis 150 ml/min). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tolvaptan bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min wurde noch nicht untersucht und ist daher unbekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Kaninchen, die 1 000 mg/kg/Tag (3,9-Fache der Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 60 mg, basierend auf der AUC) erhielten, wurde Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen wurden bei 300 mg/kg/Tag (bis zum 1,9-Fachen der Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 60 mg, basierend auf der AUC) keine teratogenen Wirkungen beobachtet. In einer peri- und postnatalen Studie an Ratten wurden bei der hohen Dosis von 1 000 mg/kg/Tag verzögerte Ossifikation und verringertes Körpergewicht der Jungtiere beobachtet.

Zwei Fertilitätsstudien an Ratten zeigten Auswirkungen auf die Elterngeneration (reduzierte Nahrungsaufnahme und reduzierte Zunahme des Körpergewichts, Speichelfluss), aber Tolvaptan beeinträchtigte weder die Fortpflanzungsfähigkeit von männlichen Tieren, noch wurden Auswirkungen auf die Föten festgestellt. Bei weiblichen Tieren wurden in beiden Studien anomale Östruszyklen beobachtet.

Der NOAEL-Wert (*No Observed Adverse Effect Level*, höchste Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung) für Wirkungen auf die Fortpflanzung bei weiblichen Tieren (100 mg/kg/Tag) war etwa 6,7-mal so hoch wie die Exposition beim Menschen bei der 60-mg-Dosis, basierend auf der AUC.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Maisstärke
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg Tabletten sind in perforierten Einzeldosis-Blisterpäckungen aus PVC/Al mit 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1719/001-012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. März 2023.

10. STAND DER INFORMATION

24/03/2023.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig