

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tolvaptan - 1 A Pharma 15 mg Tabletten
Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg Tabletten
Tolvaptan - 1 A Pharma 15 mg + 45 mg Tabletten
Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg + 60 mg Tabletten
Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg + 90 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tolvaptan - 1 A Pharma 15 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 15 mg Tablette enthält ca. 38 mg Lactose (als Monohydrat).

Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 30 mg Tablette enthält ca. 77 mg Lactose (als Monohydrat).

Tolvaptan - 1 A Pharma 45 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 45 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 45 mg Tablette enthält ca. 115 mg Lactose (als Monohydrat).

Tolvaptan - 1 A Pharma 60 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 60 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 60 mg Tablette enthält ca. 153 mg Lactose (als Monohydrat).

Tolvaptan - 1 A Pharma 90 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 90 mg Tolvaptan.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 90 mg Tablette enthält ca. 230 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Tolvaptan - 1 A Pharma 15 mg Tabletten

Weiß bis cremefarben, dreieckig (längere Achse: 6 mm, kürzere Achse: 6 mm), mit Prägung „C6“ auf einer Seite.

Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg Tabletten

Weiß bis cremefarben, rund (Durchmesser: 8 mm), mit Prägung „C7“ auf einer Seite.

Tolvaptan - 1 A Pharma 45 mg Tabletten

Weiß bis cremefarben, quadratisch (eine Seite 9 mm lang), mit Prägung „C8“ auf einer Seite.

Tolvaptan - 1 A Pharma 60 mg Tabletten

Weiß bis cremefarben, tonnenförmig (längere Achse: 11 mm, kürzere Achse: 7 mm), mit Prägung „C9“ auf einer Seite.

Tolvaptan - 1 A Pharma 90 mg Tabletten

Weiß bis cremefarben, fünfeckig (längere Achse: 12 mm, kürzere Achse: 11 mm), mit Prägung „C10“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tolvaptan - 1 A Pharma wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 4 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für eine rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tolvaptan muss unter der Aufsicht von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von ADPKD und vollständiger Kenntnis der Risiken der Tolvaptan-Therapie, einschließlich der Hepatotoxizität und Überwachungsanforderungen, eingeleitet und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Tolvaptan - 1 A Pharma wird mit einer auf zwei tägliche Gaben aufgeteilten Dosierung von entweder 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg oder 90 mg + 30 mg angewendet. Die Morgendosis muss mindestens 30 Minuten vor der Morgenmahlzeit eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Tagesdosis kann zusammen mit einer Mahlzeit oder auch unabhängig davon erfolgen. Gemäß dieser aufgeteilten Dosierung beträgt die Tagesgesamtdosis entweder 60 mg, 90 mg oder 120 mg.

Dosistitration

Die Anfangsdosis beträgt 60 mg Tolvaptan pro Tag, aufgeteilt in Dosen von 45 mg + 15 mg (45 mg werden nach dem Aufwachen vor dem Frühstück und 15 mg acht Stunden später eingenommen). Die Anfangsdosis wird auftitriert auf eine geteilte Dosierung von 90 mg Tolvaptan (60 mg + 30 mg) pro Tag und anschließend auf eine geteilte Zieldosierung von 120 mg Tolvaptan (90 mg + 30 mg) pro Tag, sofern verträglich. Zwischen den Titrationen müssen mindestens wöchentliche Intervalle liegen. Die Dosistitration muss vorsichtig durchgeführt werden, um eine schlechte Verträglichkeit der hohen Dosen durch zu schnelle Aufdosierung zu verhindern. Je nach Verträglichkeit können die Patienten auf niedrigere Dosen herunterdosiert werden. Die Patienten müssen auf Dauer die höchste verträgliche Tolvaptan-Dosis erhalten.

Das Ziel dieser Dosistitration besteht darin, die Aktivität von Vasopressin am V2-Rezeptor in der Niere so vollständig und konstant wie möglich zu hemmen und gleichzeitig einen akzeptablen Flüssigkeitshaushalt aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Messungen der Urin-Osmolalität werden empfohlen, um die Angemessenheit der Vasopressin-Hemmung zu überwachen. Eine regelmäßige Überwachung der Plasma-Osmolalität oder des Serum-Natriums (zur Berechnung der Plasma-Osmolarität) und/oder des Körpergewichts sollte in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer sekundären Dehydrierung durch die aquaretischen Wirkungen von Tolvaptan bei unzureichender Wasseraufnahme des Patienten zu überwachen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan wurden bisher bei CKD-Stadium 5 nicht untersucht und die Tolvaptan-Behandlung sollte deshalb ausgesetzt werden, wenn die Niereninsuffizienz fortschreitet und CKD-Stadium 5 erreicht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Fähigkeit zu trinken oder der Zugang zu Wasser eingeschränkt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Tolvaptan darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen angewiesen werden, Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten in ausreichenden Mengen zu trinken (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisanpassung bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer einnehmen

Bei Patienten, die starke CYP3A-Hemmer nehmen (siehe Abschnitt 4.5), müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte Dosis (einmal täglich)
90 mg + 30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich sind)
60 mg + 30 mg	30 mg (weitere Reduzierung auf 15 mg, wenn 30 mg nicht gut verträglich sind)
45 mg + 15 mg	15 mg

Dosisanpassung bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer einnehmen

Bei Patienten, die mittelstarke CYP3A-Hemmer nehmen, müssen die Tolvaptan-Dosen wie folgt reduziert werden:

Aufgeteilte Tolvaptan-Tagesdosierung	Reduzierte aufgeteilte Dosis
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Weitere Reduzierungen sind zu erwägen, wenn die Patienten die reduzierten Tolvaptan-Dosen nicht vertragen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zunehmendes Alter hat keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Tolvaptan. Über die Sicherheit und Effektivität von Tolvaptan bei ADPKD-Patienten über 55 Jahren sind begrenzte Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tolvaptan ist bei Patienten mit Anurie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Es wurden keine klinischen Studien an Patienten mit Hinweisen auf eine glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/min oder an Dialysepatienten durchgeführt. Das Risiko für Leberschäden bei Patienten mit stark verringerter Nierenfunktion (d. h. geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 20) kann erhöht sein; diese Patienten sollten sorgfältig auf Hepatotoxizität überwacht werden. Es sind weniger Daten für Patienten im frühen CKD-Stadium 4 als für Patienten in Stadium 1, 2 oder 3 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Begrenzte Daten sind für Patienten mit CKD im späten Stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²) verfügbar. Es sind keine Daten für Patienten mit CKD im Stadium 5 verfügbar. Die Tolvaptan-Behandlung sollte ausgesetzt werden, wenn die Niereninsuffizienz fortschreitet und CKD-Stadium 5 erreicht (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion müssen Nutzen und Risiken der Behandlung mit Tolvaptan - 1 A Pharma sorgsam abgewogen werden. Die Behandlung der Patienten muss vorsichtig erfolgen und die Leberenzymwerte müssen regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tolvaptan - 1 A Pharma darf bei Patienten mit erhöhten Leberenzymwerten und/oder Anzeichen oder Symptomen von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen, nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Für Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Kindern und Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Tolvaptan wird für die pädiatrische Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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).
- Erhöhte Leberenzyme und/oder Anzeichen oder Symptome von Leberschäden vor der Einleitung der Behandlung, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen (siehe Abschnitt 4.4).
- Anurie
- Volumendepletion
- Hypernatriämie
- Patienten, die keinen Durst empfinden oder nicht auf Durstgefühl reagieren können
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Idiosynkratische Hepatotoxizität

Bei Einnahme von Tolvaptan sind idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartataminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie in seltenen Fällen ein gleichzeitiger Anstieg des Gesamtbilirubin-Werts (BT) aufgetreten.

Nach Markteinführung wurde bei der Behandlung von ADPKD mit Tolvaptan über akutes Leberversagen berichtet, das eine Lebertransplantation nötig machte.

Bei einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an ADPKD-Patienten lag der Zeitraum des Einsetzens der hepatozellulären Schädigung (durch Anstieg des ALT-Werts auf $> 3 \times \text{ULN}$) zwischen drei und 14 Monaten nach Einleitung der Behandlung. Diese Anstiege waren reversibel und der ALT-Wert ging innerhalb von einem bis vier Monaten auf $< 3 \times \text{ULN}$ zurück. Zwar waren diese gleichzeitigen Anstiege bei sofortigem Absetzen von Tolvaptan reversibel, doch haben sie Potenzial für signifikante Leberschäden. Ähnliche Veränderungen in Verbindung mit anderen Arzneimitteln stehen im Zusammenhang mit dem Potenzial, irreversible und potenziell lebensbedrohliche Leberschädigungen zu verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Die verschreibenden Ärzte müssen die nachstehenden Sicherheitsvorschriften vollständig einhalten.

Zur Minderung des Risikos signifikanter und/oder irreversibler Leberschädigungen sind Bluttests zur Bestimmung der hepatischen Transaminase- und Bilirubinwerte vor der Anwendung von Tolvaptan, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich. Die gleichzeitige Überwachung auf Symptome, die auf Leberschädigungen hinweisen können (wie Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Beschwerden im rechten Oberbauch, Erbrechen, Fieber, Ausschlag, Pruritus, dunkler Urin oder Ikterus), wird empfohlen.

Sollte ein Patient vor der Behandlungseinleitung anomale ALT-, AST- oder Gesamtbilirubin-Werte aufweisen, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen erfüllen (siehe unten), ist die Anwendung von Tolvaptan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anomalen Ausgangswerten unter den Grenzen für ein dauerhaftes Absetzen kann die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung die potenziellen Gefahren überwiegt. Leberfunktionstests müssen in diesem Fall mit größerer Häufigkeit erfolgen. Es empfiehlt sich, den Rat eines Hepatologen einzuholen.

Während der ersten 18 Behandlungsmonate kann Tolvaptan nur an Patienten angewendet werden, deren Leberfunktion nach ärztlichem Befund eine Fortsetzung der Therapie erlaubt.

Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die auf eine Leberschädigung hinweisen, oder Feststellung klinisch signifikanter anomal erhöhter ALT- oder AST-Werte während der Behandlung muss die Anwendung von Tolvaptan sofort unterbrochen werden und es müssen so bald wie möglich Wiederholungstests, einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalischer Phosphatase (AP), durchgeführt werden (idealerweise innerhalb von 48 bis 72 Stunden). Die Tests sind mit größerer Häufigkeit fortzuführen, bis die Symptome/Anzeichen/anomalen Laborwerte sich stabilisieren bzw. abklingen. Dann kann die Tolvaptan-Behandlung wieder aufgenommen werden.

Die derzeitige klinische Praxis legt nahe, dass die Tolvaptan-Therapie unterbrochen werden muss, wenn sich anhaltend erhöhte oder steigende Transaminasewerte bestätigen. Die dauerhafte Absetzung ist bei anhaltenden signifikanten Erhöhungen und/oder klinischen Symptomen einer Leberschädigung erforderlich.

Empfohlene Richtlinien für die dauerhafte Absetzung:

- ALT oder AST $> 8 \times \text{ULN}$
- ALT oder AST $> 5 \times \text{ULN}$ für mehr als zwei Wochen
- ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ und Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ oder INR (International Normalised Ratio) $> 1,5$
- ALT oder AST $> 3 \times \text{ULN}$ mit anhaltenden Symptomen einer Leberschädigung, siehe oben.

Falls die ALT- und AST-Konzentrationen unter dem Dreifachen der ULN bleiben, kann die Tolvaptan-Therapie vorsichtig mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, wobei häufige Überwachungen durchzuführen sind, da die Transaminasewerte sich bei manchen Patienten im weiteren Therapieverlauf zu stabilisieren scheinen.

Zugang zu Wasser

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen, z. B. Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb müssen die Patienten Zugang zu Wasser (oder wasserhaltigen Flüssigkeiten) haben und in der Lage sein, ausreichende Mengen dieser Flüssigkeiten zu trinken (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten müssen angewiesen werden, beim ersten Anzeichen für Durst Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten zu trinken, um übermäßigen Durst oder Dehydratation zu vermeiden.

Zusätzlich müssen die Patienten unabhängig vom Durstgefühl vor dem Zubettgehen ein bis zwei Gläser Flüssigkeit zu sich nehmen und bei jeder Nykturie-Episode in der Nacht erneut Flüssigkeit trinken.

Dehydratation

Während der Einnahme von Tolvaptan muss der Volumenstatus der Patienten überwacht werden, weil die Behandlung mit Tolvaptan zu schwerer Dehydratation führen kann, welche einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörungen darstellt. Eine genaue Überwachung des Körpergewichts wird empfohlen.

Eine fortschreitende Verringerung des Körpergewichts könnte ein frühes Anzeichen für eine fortschreitende Dehydratation sein. Wenn Dehydratation festgestellt wird, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Aussetzen der Behandlung oder Reduzierung der Tolvaptan-Dosis und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Erkrankungen geboten, die eine angemessene Flüssigkeitszufuhr verhindern oder die ein erhöhtes Risiko von Flüssigkeitsverlust haben, z. B. bei Erbrechen oder Durchfall.

Harnabflussbehinderung

Der Harnabfluss muss sichergestellt sein. Patienten mit partieller Harnabflussbehinderung, beispielsweise Patienten mit Prostatahypertrophie oder Miktionsstörungen, haben ein erhöhtes Risiko für einen akuten Harnverhalt.

Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus muss bei allen Patienten überwacht werden. Die Gabe von Tolvaptan führt zu starker Wasserdiurese (Aquarese) und kann Dehydratation sowie einen erhöhten Serumnatriumspiegel verursachen (siehe Abschnitt 4.8) und ist bei Patienten mit Hyponatriämie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor und nach dem Behandlungsbeginn mit Tolvaptan müssen daher Serumkreatinin, Elektrolyte und Symptome einer Störung des Elektrolythaushalts (z. B. Schwindelgefühl, Ohnmacht, Palpitationen, Verwirrtheit, Schwäche, Gangunsicherheit, Hyperreflexie, Krampfanfälle, Koma) untersucht werden, um Anzeichen einer Dehydratation zu überwachen.

Während einer Langzeitbehandlung sind die Elektrolytwerte mindestens alle drei Monate zu überwachen.

Anomaler Serumnatriumspiegel

Vor der Behandlung bestehende Anomalien der Natriumwerte (Hyponatriämie oder Hypernatriämie) müssen vor der Einleitung der Tolvaptan-Therapie korrigiert werden.

Anaphylaxie

Nach der Markteinführung wurden nach der Verabreichung von Tolvaptan sehr seltene Fälle von Anaphylaxie (einschließlich anaphylaktischen Schocks und generalisierten Ausschlags) berichtet.

Diese Art von Reaktion trat nach der ersten Anwendung von Tolvaptan auf. 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.

Diabetes mellitus

Bei Diabetikern mit erhöhter Blutzuckerkonzentration (z. B. über 300 mg/dl) kann Pseudohyponatriämie auftreten. Diese Erkrankung 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, eine vorsichtige Behandlung erforderlich. Dies trifft insbesondere auf Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes Typ II zu.

Erhöhte Harnsäurewerte

Die Verringerung der Harnsäure-Clearance durch die Nieren ist eine bekannte Wirkung von Tolvaptan. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit ADPKD wurden bei Tolvaptan-Patienten mehr Fälle (6,2 %) von klinisch signifikant erhöhten Harnsäurewerten (über 10 mg/dl) berichtet als bei den mit Placebo behandelten Patienten (1,7 %). Gicht wurde als Nebenwirkung häufiger bei mit Tolvaptan behandelten Patienten (28/961; 2,9 %) als bei Patienten, die Placebo erhielten (7/483; 1,4 %), berichtet. Ferner wurde in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie die vermehrte Anwendung von Allopurinol und anderen Arzneimitteln gegen Gicht festgestellt.

Die Wirkungen auf die Serumharnsäure sind den reversiblen hämodynamischen Veränderungen der Niere zuzuschreiben, die als Reaktion auf die Wirkung von Tolvaptan auf die Urin-Osmolalität auftreten, und können klinisch relevant sein. Jedoch waren die Fälle von erhöhten Harnsäurewerten und/oder Gicht nicht schwerwiegend und führten nicht zum Absetzen der Therapie in der doppelblinden, placebokontrollierten Studie. Die Harnsäurekonzentration ist zu bestimmen, bevor die Tolvaptan-Therapie begonnen wird, und wenn dies auf der Grundlage von Symptomen während der Behandlung indiziert ist.

Wirkung von Tolvaptan auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Eine reversible Reduzierung der GFR wurde in Studien mit ADPKD bei Einleitung der Tolvaptan-Behandlung beobachtet.

Chronische Nierenerkrankung

Es sind nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Patienten mit CKD im späten Stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²) verfügbar. Es sind keine Daten für Patienten mit CKD im Stadium 5 verfügbar. Die Tolvaptan-Behandlung sollte ausgesetzt werden, wenn die Niereninsuffizienz fortschreitet und CKD-Stadium 5 erreicht (siehe Abschnitt 4.4).

Dopinghinweis

Die Anwendung des Arzneimittels Tolvaptan - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Tolvaptan - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Lactose

Tolvaptan - 1 A Pharma enthält Lactose als einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Tolvaptan

CYP3A-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mittelstarke CYP3A-Hemmer (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Darunavir/Ritonavir, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fosamprenavir,

Imatinib, Verapamil) oder starke CYP3A-Hemmer (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) sind, erhöht die Tolvaptan-Exposition.

Die gleichzeitige Gabe von Tolvaptan und Ketoconazol bewirkte einen 440%igen Anstieg der Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve (AUC) und einen 248%igen Anstieg der maximalen beobachteten Plasmakonzentration ($C_{\max}$) von Tolvaptan.

Die gleichzeitige Gabe von Tolvaptan und Fluconazol, einem mittelstarken CYP3A-Hemmer, führte für Tolvaptan zu einem 200%-igen Anstieg der AUC bzw. einem 80%-igen Anstieg der $C_{\max}$.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tolvaptan und Grapefruitsaft, einem mittelstarken bis starken CYP3A-Hemmer, verdoppelte sich die Spitzenkonzentration ($C_{\max}$) von Tolvaptan.

Während der Einnahme mittelstarker bis starker CYP3A-Hemmer wird empfohlen, die Tolvaptan-Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die mit mittelstarken oder starken CYP3A-Hemmern behandelt werden, ist äußerste Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Inhibitoren häufiger als einmal pro Tag eingenommen werden.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die potente CYP3A-Induktoren sind (z. B. Rifampicin), verringert die Tolvaptan-Exposition und -Wirkung. Die gleichzeitige Gabe von Tolvaptan und Rifampicin verringert $C_{\max}$ und AUC für Tolvaptan um ca. 85 %. Daher ist die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskraut) zu vermeiden.

Gleichzeitige Verabreichung mit Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen

Aus kontrollierten Studien mit gleichzeitiger Anwendung von Tolvaptan und hypertoner Natriumchloridlösung, oralen Natriumformulierungen und Arzneimitteln, welche die Natriumkonzentration im Serum erhöhen, liegen keine Erkenntnisse vor. Arzneimittel mit einem hohen Natriumgehalt, wie z. B. analgetische Brausepräparate und bestimmte natriumhaltige Mittel gegen Dyspepsie, können ebenfalls die Natriumkonzentration im Serum erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen, kann das Risiko für Hyponatriämie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4) und wird daher nicht empfohlen.

Diuretika

Es wurden keine umfangreichen Studien mit Tolvaptan in Kombination mit Diuretika bei ADPKD durchgeführt. Obwohl die gleichzeitige Anwendung von Tolvaptan mit Schleifen- und Thiaziddiuretika keine synergistische oder additive Wirkung zu haben scheint, kann jede Arzneimittelklasse potenziell zu schwerer Dehydratation führen, die einen Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung darstellt. Bei Hinweisen auf Dehydratation oder Nierenfunktionsstörung sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, z. B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und/oder der Diuretika und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Andere mögliche Ursachen der Nierenfunktionsstörung oder Dehydratation müssen beurteilt und behandelt werden.

Wirkung von Tolvaptan auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

CYP3A-Substrate

Bei gesunden Probanden hatte Tolvaptan, ein CYP3A-Substrat, keine Wirkung auf die Plasmakonzentrationen einiger anderer CYP3A-Substrate (z. B. Warfarin oder Amiodaron). Tolvaptan erhöhte den Plasmaspiegel von Lovastatin um das 1,3- bis 1,5-Fache. Obwohl dieser Anstieg keine klinische Relevanz hat, weist er darauf hin, dass Tolvaptan die Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten potenziell 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_{τ}]). Daher müssen Patienten, die Digoxin oder andere P-gp-Substrate mit enger therapeutischer Breite (z. B. Dabigatran) erhalten, vorsichtig behandelt und auf übermäßige Wirkungen untersucht werden, wenn sie mit Tolvaptan behandelt werden.

OATP1B1/OAT3/BCRP und OCT1:

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Tolvaptan oder dessen Oxobutyrat-Metabolit das Potenzial haben könnte, OATP1B1, OAT3, BCRP und OCT1-Transporter zu hemmen. 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.

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. Statine, die häufig in der Tolvaptan-Phase-3-Pivot-Studie verwendet wurden (z. B. Rosuvastatin und Pitavastatin) sind OATP1B1- oder OATP1B3-Substrate; während der Phase-3-Pivot-Studie für Tolvaptan wurde jedoch bei ADPKD kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil beobachtet. 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 oder nicht diuretische Antihypertensiva

In den Studien mit ADPKD wurden keine Routinemessungen des Blutdrucks im Stehen durchgeführt.

Daher kann das Risiko von Orthostasesyndrom/lageabhängiger Hypotonie aufgrund einer pharmakodynamischen Wechselwirkung mit Tolvaptan nicht ausgeschlossen werden.

Gleichzeitige Verabreichung mit Vasopressin-Analoga

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

Tabak- und Alkoholkonsum

Die Daten zu Tabak- oder Alkoholkonsum in ADPKD-Studien sind zu begrenzt, um mögliche Wechselwirkungen von Rauchen oder Alkohol auf die Wirksamkeit und Sicherheit der ADPKD-Behandlung mit Tolvaptan zu ermitteln.

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). Die Anwendung von Tolvaptan bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Tolvaptan - 1 A Pharma ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tolvaptan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Tolvaptan in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Tolvaptan - 1 A Pharma ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

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

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

Tolvaptan - 1 A Pharma hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen eines Fahrzeugs oder bei der Bedienung von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindelgefühl, Asthenie oder Ermüdung auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die pharmakodynamisch vorhersagbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie. Sie treten jeweils bei ca. 55 %, 38 %, 29 % bzw. 23 % der Patienten auf. Darüber hinaus sind bei Einnahme von Tolvaptan idiosynkratische Erhöhungen der Alaninaminotransferase-Blutwerte (ALT; 4,4 %) und Aspartataminotransferase-Blutwerte (AST; 3,1 %) sowie seltene Fälle von gleichzeitigem Anstieg der Gesamtbilirubin-Werte (BT; 0,2 %) aufgetreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die mit einer Tolvaptan-Therapie in Verbindung gebracht werden, sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle UAW werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: 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.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock, generalisierter Hautausschlag
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Polydipsie	Dehydratation, Hypernatriämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyperglykämie, Gicht		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl	Dysgeusie, Synkope		
Herzerkrankungen		Palpitationen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Mundtrockenheit	Abdominalschmerz, aufgetriebener Bauch, Obstipation, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit		
Leber- und Gallenerkrankungen		Anormale Leberfunktion		Akutes Leberversagen ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Trockene Haut, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Muskelspasmen, Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nykturie, Pollakisurie, Polyurie			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, Durst	Asthenie		
Untersuchungen		Erhöhte Alaninamino-transferase, erhöhte Aspartatamino-transferase, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme	Erhöhtes Bilirubin	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

¹ Nach Markteinführung von Tolvaptan bei der Behandlung von ADPKD beobachtet. Lebertransplantation war notwendig.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laborergebnisse

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit ADPKD-Patienten wurde eine Erhöhung ($> 3 \times$ Obergrenze des Normalwerts [Upper Limit of Normal, ULN]) des ALT-Werts bei 4,4 % (42/958) der mit Tolvaptan behandelten Patienten und bei 1,0 % (5/484) der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet; eine Erhöhung ($> 3 \times$ ULN) des AST-Werts wurde bei 3,1 % (30/958) der Tolvaptan-Patienten und 0,8 % (4/484) der mit Placebo behandelten Patienten

festgestellt. Zwei (2/957, 0,2 %) dieser mit Tolvaptan behandelten Patienten sowie ein dritter Patient aus einer offenen Erweiterungsstudie wiesen erhöhte Leberenzymwerte ($> 3 \times \text{ULN}$) mit gleichzeitigem Anstieg des BT ($> 2 \times \text{ULN}$) auf.

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: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Orale Einzeldosen bis zu 480 mg (vierfache empfohlene Tageshöchstdosis) und mehrfache Dosen bis zu 300 mg einmal täglich für 5 Tage wurden in 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 Überdosis denen einer übermäßigen pharmakologischen Wirkung entsprechen: Anstieg der Natriumkonzentration im Serum, Polyurie, Durst und Dehydratation/Hypovolämie.

Bei Ratten und Hunden wurde nach Verabreichung von oralen Einzeldosen von 2.000 mg/kg (maximal mögliche Dosis) keine Mortalität beobachtet. Eine orale Einzeldosis von 2.000 mg/kg war bei Mäusen tödlich und die Toxizitätssymptome der betroffenen Mäuse umfassten verminderte lokomotorische Aktivität, torkelnden Gang, Tremor und Hypothermie.

Bei Patienten, die vermutlich eine Tolvaptan-Überdosis genommen haben, werden eine Untersuchung der Vitalzeichen, Elektrolytkonzentrationen, des Flüssigkeitsstatus und ein EKG empfohlen. Bis zum Abklingen der Wasserdürese (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 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Tolvaptan wurden bei gesunden Probanden und ADPKD-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung in den CKD-Stadien 1 bis 4 bestimmt. Die Wirkungen auf die freie Wasser-Clearance und das Urinvolumen zeigen sich bei allen CKD-Stadien, wobei eine geringere Wirkung bei den späteren Stadien beobachtet wurde, was mit der abnehmenden Zahl vollständig funktionierender Nephronen übereinstimmt. Akute Verringerungen des mittleren Nierengesamtvolumens wurden auch nach dreiwöchiger Therapie in allen CKD-Stadien beobachtet, wobei die Spanne von -4,6 % bei CKD-Stadium 1 bis -1,9 % bei CKD-Stadium 4 reichte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Der Schwerpunkt des klinischen Programms für die Entwicklung von Tolvaptan-Tabletten zur Behandlung von ADPKD ist eine einzelne multinationale, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie, bei der die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit oraler aufgeteilter Tolvaptan-Dosierungen (Titration von 60 mg/Tag bis 120 mg/Tag) bei 1.445 erwachsenen ADPKD-Patienten mit Placebo verglichen wurde.

Insgesamt 14 klinische Studien mit Tolvaptan zur Unterstützung der ADPKD-Indikation wurden weltweit abgeschlossen, darunter acht Studien in den USA, eine in den Niederlanden, drei in Japan, eine in Korea und die multinationale Phase-3-Pivotstudie.

In die Phase-3-Pivotstudie (TEMPO 3:4, 156-04-251) waren Teilnehmer aus 129 Prüfzentren in Nord- und Südamerika, Japan, Europa und anderen Ländern eingeschlossen. Die primäre Zielsetzung dieser Studie bestand in der Bewertung der langfristigen Wirksamkeit bei ADPKD durch die Änderungsrate (als Prozentsatz normalisiert; %) des Gesamtnierenvolumens (TKV) bei mit Tolvaptan behandelten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Teilnehmern. In dieser Studie wurden insgesamt 1.445 erwachsene Patienten (im Alter von 18 bis 50 Jahren) mit Anzeichen von rasch fortschreitender ADPKD im Frühstadium (entsprechend den modifizierten Ravine-Kriterien, $\text{TKV} \geq 750 \text{ ml}$, geschätzte Creatinin-Clearance $\geq 60 \text{ ml/min}$) im Verhältnis 2:1 in die Behandlung mit Tolvaptan oder Placebo randomisiert. Die Patienten wurden bis zu drei Jahre lang behandelt.

Die Gruppen mit Tolvaptan ($n = 961$) und Placebo ($n = 484$) wurden geschlechtsspezifisch angeglichen und das Durchschnittsalter betrug 39 Jahre. Nach den Einschlusskriterien wurden Patienten identifiziert, bei denen bei Behandlungsbeginn eine frühe Krankheitsprogression vorlag. Bei Behandlungsbeginn hatten die Patienten eine durchschnittliche geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von $82 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; CKD-EPI), bei 79 % lag Hypertonie vor und das mittlere Gesamtnierenvolumen betrug 1.692 ml (größenbereinigt 972 ml/m). Etwa 35 % der Patienten befanden sich im CKD-Stadium 1, 48 % im CKD-Stadium 2 und 17 % im CKD-Stadium 3 (eGFR_{CKD-EPI}). Diese Kriterien waren hilfreich, um der Studienpopulation Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung hinzuzufügen. Die Analyse von Teilgruppen auf Basis von Stratifizierungskriterien (Alter, Gesamtnierenvolumen, GFR, Albuminurie, Hypertonie) ließ hingegen darauf schließen, dass das Vorliegen solcher Risikofaktoren in jüngeren Altersgruppen eine raschere Progression der Krankheit prognostiziert.

Die Ergebnisse des primären Endpunkts, die Änderungsrate des Gesamtnierenvolumens der in die Tolvaptan-Gruppe randomisierten Teilnehmer (als Prozentsatz normalisiert; %) gegenüber der Änderungsrate bei den mit Placebo behandelten Teilnehmern, waren statistisch hoch signifikant.

Die Anstiegsrate des Gesamtnierenvolumens über drei Jahre war signifikant geringer bei den mit Tolvaptan behandelten Teilnehmern als bei den Teilnehmern, die Placebo erhielten: jeweils 2,80 % pro Jahr gegenüber 5,51 % pro Jahr (Verhältnis des geometrischen Mittels 0,974; 95 % KI 0,969 bis 0,980; $p < 0,0001$).

Die vorgegebenen sekundären Endpunkte wurden sequenziell getestet. Der sekundäre kombinierte Hauptendpunkt (ADPKD-Progression) war die Zeit bis zu verschiedenen klinischen Progressionsereignissen:

- 1) abnehmende Nierenfunktion (definiert als anhaltende [über mindestens zwei Wochen reproduzierte] 25%ige Verringerung des reziproken Serumcreatinin-Werts während der Behandlung [vom Ende der Titration bis zum letzten Besuch während der Behandlungsphase])
- 2) medizinisch signifikante Nierenschmerzen (definiert als Zustand, der eine Krankschreibung, Reserveanalgetika, narkotische und antinozizeptive, radiologische oder chirurgische Verfahren erfordert)
- 3) zunehmende Hypertonie
- 4) zunehmende Albuminurie

Die relative Rate der Ereignisse in Verbindung mit ADPKD wurde bei den mit Tolvaptan behandelten Patienten um 13,5 % gesenkt (Hazardratio = 0,87; 95 % KI = 0,78 - 0,97; $p = 0,0095$).

Das Ergebnis des sekundären kombinierten Hauptendpunkts wird vor allem den Auswirkungen der abnehmenden Nierenfunktion und den medizinisch signifikanten Nierenschmerzen zugeschrieben. Die Ereignisse bezüglich der Nierenfunktion hatten bei Tolvaptan eine 61,4 % geringere Wahrscheinlichkeit als bei Placebo (Hazardratio = 0,39; 95 % KI = 0,26 - 0,57; nominal $p < 0,0001$), während die Ereignisse bezüglich Nierenschmerzen bei mit Tolvaptan behandelten Patienten eine 35,8 % geringere Wahrscheinlichkeit aufwiesen (Hazardratio = 0,64; 95 % KI = 0,47 - 0,89; nominal $p = 0,007$). Dagegen hatte Tolvaptan keine Wirkung auf das Fortschreiten von Hypertonie oder Albuminurie.

TEMPO 4:4 ist eine erweiterte Open-Label-Studie, an der 871 Patienten teilgenommen haben, welche die TEMPO 3:4-Studie, die an 106 Zentren in 13 Ländern durchgeführt wurde, abgeschlossen hatten. Diese Studie untersuchte die Auswirkung von Tolvaptan auf die Sicherheit, TKV und eGFR bei Patienten, welche über 5 Jahre die aktive Behandlung erhielten (früh behandelt), im Vergleich zu Patienten, die 3 Jahre mit einem Placebo behandelt und anschließend für 2 Jahre auf eine aktive Behandlung umgestellt wurden (verzögert behandelt).

Der primäre Endpunkt für das TKV zeigte zwischen den früh und verzögert behandelten Patienten während der 5-jährigen Behandlung keinen Unterschied in der Veränderung (-1,7 %) an dem vordefinierten Schwellenwert der statistischen Signifikanz ($p = 0,3580$). Die TKV-Wachstumskurve beider Gruppen war in den ersten 3 Jahren im Vergleich zu Placebo verlangsamt, was darauf hinweist, dass sowohl die früh- als auch die verzögert mit Tolvaptan behandelten Patienten gleichermaßen profitiert haben.

Ein zweiter Endpunkt, der die Nachhaltigkeit der positiven Auswirkungen auf die Nierenfunktion untersuchte, deutete darauf hin, dass die Erhaltung der eGFR, die am Ende der TEMPO 3:4- Schlüsselstudie beobachtet wurde (3,01 bis 3,34 ml/min/1,73 m² bei den Folgeuntersuchungen 1 und 2), in der Open-Label-Behandlung beibehalten werden konnte. Dieser Unterschied blieb in der vorher spezifizierten *Mixed effect Model Repeat Measurement* (MMRM)-Analyse (3,15 ml/min/1,73 m², 95 % KI = 1,462 - 4,836; $p = 0,0003$) und mit Sensitivitätsanalysen, bei der die Ausgangswerte für die eGFR fortgeschrieben wurden (2,64 ml/min/1,73 m², 95 % KI = 0,672 - 4,603; $p = 0,0086$), bestehen. Diese Daten weisen darauf hin, dass Tolvaptan die Geschwindigkeit, mit der sich die Nierenfunktion verschlechtert, verlangsamen kann und dass dieser Vorteil über die Dauer der Behandlung anhält.

Daten über längere Zeiträume, die aufzeigen, ob eine Langzeitbehandlung mit Tolvaptan die Verschlechterung der Nierenfunktion kontinuierlich verlangsamt und die klinischen Ergebnisse der ADPKD, inklusive einer Verzögerung des Einsetzens des Endstadiums einer Nierenerkrankung, beeinflusst, sind derzeit nicht verfügbar.

Eine Genotypisierung der PKD1- und PKD2-Gene wurde für eine Mehrzahl der Patienten, die in die erweiterte Open-Label-Studie (TEMPO 4:4) eingeschlossen wurden, durchgeführt, aber die Ergebnisse sind bislang noch nicht bekannt.

Nach einer weiteren 2-jährigen Behandlung mit Tolvaptan, welche die insgesamt Behandlungsdauer mit Tolvaptan auf 5 Jahre verlängerte, wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

Die multizentrische, internationale, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-3-Entzugsstudie 156-13-210 verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Tolvaptan (45 mg/Tag bis 120 mg/Tag) bei Patienten, die Tolvaptan während einer fünfwöchigen Titration und Anlaufphase vertragen haben, mit einem Placebo. Die Studie verwendete ein randomisiertes Entzugsdesign, um Patienten vermehrt in die Studie aufzunehmen, die Tolvaptan während einer 5-wöchigen, einfach verblindeten Prä-Randomisierungsphase, bestehend aus einer 2-wöchigen Titrationsperiode und einer 3-wöchigen Anlaufphase, vertragen haben. Dieses Design wurde verwendet, um die Auswirkungen vorzeitigen Abbrechens und fehlender Daten auf die Versuchsendpunkte zu minimieren.

Insgesamt wurden 1.370 Patienten (18 bis 65 Jahre) mit CKD mit einer eGFR zwischen 25 und 65 ml/min/1,73 m², wenn sie jünger als 56 Jahre waren, oder einer eGFR zwischen 25 und 44 ml/min/1,73 m², sowie eGFR-Rückgang $> 2,0$ ml/min/1,73 m²/Jahr, wenn sie zwischen 56 und 65 Jahre alt waren, entweder zu Tolvaptan ($n = 683$) oder Placebo ($n = 687$) randomisiert und über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt.

Bei randomisierten Probanden betrug die anfängliche durchschnittliche eGFR 41 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) und das historische TKV, das bei 318 (23 %) Probanden verfügbar war, durchschnittlich 2.026 ml. Etwa 5 %, 75 % bzw. 20 % hatten eine eGFR von 60 ml/min/1,73 m² oder mehr (CKD-Stadium 2), oder weniger als 60 und mehr als 30 ml/min/1,73 m² (CKD-Stadium 3) bzw. weniger als 30 und mehr als 15 ml/min/1,73 m² (CKD-Stadium 4). Die CKD-Stufe 3 kann weiter unterteilt werden in Stufe 3a bei 30 %, (eGFR 45 ml/min/1,73 m² bis weniger als 60 ml/min/1,73 m²) und Stufe 3b bei 45 %, (eGFR zwischen 30 und 45 ml/min/1,73 m²).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der eGFR von den Ausgangswerten vor der Behandlung bis zur Bewertung nach der Behandlung. Bei Patienten, die mit Tolvaptan behandelt wurden, war die Reduktion der eGFR signifikant geringer als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden ($p < 0,0001$). Der in dieser Studie beobachtete Unterschied in der eGFR-Veränderung durch die Behandlung beträgt 1,27 ml/min/1,73 m², was einer 35%igen Verringerung der Mittelwerte der LS-Veränderung in der eGFR von -2,34 ml/min/1,73 m² in der Tolvaptangruppe im Vergleich zu -3,61 ml/min/1,73 m² in der Placebogruppe im Verlauf eines Jahres entspricht. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war ein Vergleich der Wirksamkeit von Tolvaptan gegenüber Placebo in Bezug auf die Verringerung der Abnahme der annualisierten eGFR-Steigung (*eGFR-Slope*) über alle im Studienverlauf gemessenen Zeitpunkte hinweg. Diese Daten zeigten ebenfalls einen signifikanten Nutzen von Tolvaptan gegenüber Placebo ($p < 0,0001$).

Die Untergruppenanalyse der primären und sekundären Endpunkte nach CKD-Stadium ergab ähnliche, konsistente Behandlungseffekte im Vergleich zu Placebo bei Probanden der Stadien 2, 3a, 3b und des frühen Stadiums 4 (eGFR 25 bis 29 ml/min/1,73 m²) zu Studienbeginn.

Eine vordefinierte Untergruppenanalyse deutete darauf hin, dass Tolvaptan bei Patienten, die älter als 55 Jahre sind und eine kleine Untergruppe mit einem deutlich geringeren Absinken der eGFR darstellen, geringere Auswirkungen hatte.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Tolvaptan enthält, eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von polyzystischer Nierenerkrankung 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. zwei Stunden nach Verabreichung erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tolvaptan beträgt ca. 56 %. Die gleichzeitige Verabreichung von Tolvaptan und einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die Spitzenkonzentrationen von Tolvaptan um das bis zu 2-Fache, ohne jedoch die AUC zu verändern. Auch wenn die klinische Relevanz dieser Feststellung nicht bekannt ist, sollte die Morgendosis nüchtern eingenommen werden, um nicht unnötig das Risiko einer Steigerung der maximalen Konzentration zu vergrößern (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Nach oralen Einzeldosen von ≥ 300 mg scheinen die Spitzenplasmakonzentrationen ein Plateau zu erreichen, das möglicherweise auf eine Sättigung der Absorption zurückzuführen ist. Tolvaptan bindet reversibel (98 %) an Plasmaproteine.

Biotransformation

Tolvaptan wird umfassend in der Leber fast ausschließlich von CYP3A verstoffwechselt. Tolvaptan ist ein schwaches CYP3A4-Substrat und scheint keine hemmende Wirkung zu haben. *In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass Tolvaptan keine hemmende Wirkung auf CYP3A hat. Vierzehn Metaboliten wurden in Plasma, Urin und Fäzes identifiziert, wobei alle außer einem von CYP3A verstoffwechselt wurden. Nur der Metabolit Oxobuttersäure ist mit einer Konzentration von über 10 % der Gesamtradioaktivität im Plasma vorhanden. Alle anderen sind in geringeren Konzentrationen als Tolvaptan vorhanden. Die Metaboliten von Tolvaptan tragen wenig bzw. gar nicht zur pharmakologischen Wirkung von Tolvaptan bei. Alle Metaboliten verfügen über keine oder schwache Wirkung als Antagonist für humane V2-Rezeptoren verglichen mit Tolvaptan. Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. acht Stunden und *Steady-State*-Konzentrationen von Tolvaptan werden nach der ersten Dosis erreicht.

Elimination

Weniger als 1 % des intakten Wirkstoffs werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Versuche mit radioaktiv markiertem Tolvaptan zeigten, dass sich 40 % der Radioaktivität im Urin wiederfanden, während 59 % sich in den Fäzes wiederfanden, wo unverändertes Tolvaptan 32 % der Radioaktivität ausmachte. Tolvaptan ist nur eine untergeordnete Komponente im Plasma (3 %).

Linearität/Nicht-Linearität

Nach oralen Einzeldosen stiegen die $C_{\max}$ -Werte von 30 mg bis 240 mg weniger als dosisproportional und erreichten ein Plateau bei Dosen von 240 mg bis 480 mg. Die AUC steigt linear.

Nach mehreren Dosen von 300 mg einmal täglich war die Tolvaptan-Exposition verglichen mit einer Dosis von 30 mg nur 6,4-fach erhöht. Bei ADPKD-Patienten, die aufgeteilte Dosierungen von 30 mg/Tag, 60 mg/Tag und 120 mg/Tag erhalten, steigt die Tolvaptan-Exposition (AUC) linear an.

Pharmakokinetik in speziellen Gruppen

Alter

Die Clearance von Tolvaptan wird vom Alter nicht signifikant beeinflusst.

Einschränkte Leberfunktion

Die Wirkung einer leichten oder mäßigen Einschränkung der 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 populationskinetischen Analyse 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 höher als bei gesunden Probanden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer populationskinetischen Analyse bei Patienten mit ADPKD waren die Tolvaptan-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht, während die Nierenfunktion unter eine eGFR von 60 ml/min/1,73 m² zurückging. Ein Rückgang der eGFR_{CKD-EPI} von 72,2 auf 9,79 ml/min/1,73 m² ging einher mit einer 32%igen Verringerung der Gesamtkörper-Clearance.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Kaninchen, die 1.000 mg/kg/Tag erhielten (2,6-fache Exposition im Vergleich zur für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 120 mg/Tag), wurde Teratogenität beobachtet. Bei Kaninchen, die 300 mg/kg/Tag erhielten (1,2-fache Exposition im Vergleich zur für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 120 mg/Tag), wurden 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 die Fortpflanzung bei weiblichen Tieren (100 mg/kg/Tag) betrug etwa das 4,4-Fache der Exposition im Vergleich zur für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 120 mg/Tag.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tolvaptan - 1 A Pharma 15 mg Tabletten

7 oder 28 Tabletten in Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackungen in einem Umkarton

Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg Tabletten

7 oder 28 Tabletten in Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackungen in einem Umkarton

Tolvaptan - 1 A Pharma 15 mg + 45 mg Tabletten

14 Tabletten in 1 Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackung mit 7 x 15 mg und 7 x 45 mg Tabletten in einem Umkarton

28 Tabletten in 2 Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackungen mit 14 x 15 mg und 14 x 45 mg Tabletten in einem Umkarton

56 Tabletten in 4 Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackungen mit 28 x 15 mg und 28 x 45 mg Tabletten in einem Umkarton

Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg + 60 mg Tabletten

14 Tabletten in 1 Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackung mit 7 x 30 mg und 7 x 60 mg Tabletten in einem Umkarton

28 Tabletten in 2 Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackungen mit 14 x 30 mg und 14 x 60 mg Tabletten in einem Umkarton

56 Tabletten in 4 Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackungen mit 28 x 30 mg und 28 x 60 mg Tabletten in einem Umkarton

Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg + 90 mg Tabletten

14 Tabletten in 1 Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackung mit 7 x 30 mg und 7 x 90 mg Tabletten in einem Umkarton

28 Tabletten in 2 Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackungen mit 14 x 30 mg und 14 x 90 mg Tabletten in einem Umkarton

56 Tabletten in 4 Alu/PVC/Alu/OPA-Blisterpackungen mit 28 x 30 mg und 28 x 90 mg Tabletten in einem Umkarton

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Deutschland

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGNUMMERN

Tolvaptan - 1 A Pharma 15 mg Tabletten: 7018381.00.00

Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg Tabletten: 7018382.00.00

Tolvaptan - 1 A Pharma 15 mg + 45 mg Tabletten: 7018383.00.00

Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg + 60 mg Tabletten: 7018384.00.00

Tolvaptan - 1 A Pharma 30 mg + 90 mg Tabletten: 7018385.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

18. August 2025

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig