

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolvaptan/Teva 15 mg δισκία + Tolvaptan/Teva 45 mg δισκία  
Tolvaptan/Teva 30 mg δισκία + Tolvaptan/Teva 60 mg δισκία  
Tolvaptan/Teva 30 mg δισκία + Tolvaptan/Teva 90 mg δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tolvaptan/Teva 15 mg δισκία + Tolvaptan/Teva 45 mg δισκία

Κάθε δισκίο 15 mg περιέχει 15 mg τολβαπτάνης.

Κάθε δισκίο 45 mg περιέχει 45 mg τολβαπτάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο 15 mg περιέχει περίπου 20 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Κάθε δισκίο 45 mg περιέχει περίπου 61 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Tolvaptan/Teva 30 mg δισκία + Tolvaptan/Teva 60 mg δισκία

Κάθε δισκίο 30 mg περιέχει 30 mg τολβαπτάνης.

Κάθε δισκίο 60 mg περιέχει 60 mg τολβαπτάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο 30 mg περιέχει περίπου 41 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Κάθε δισκίο 60 mg περιέχει περίπου 82 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Tolvaptan/Teva 30 mg δισκία + Tolvaptan/Teva 90 mg δισκία

Κάθε δισκίο 30 mg περιέχει 30 mg τολβαπτάνης.

Κάθε δισκίο 90 mg περιέχει 90 mg τολβαπτάνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο 30 mg περιέχει περίπου 41 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Κάθε δισκίο 90 mg περιέχει περίπου 123 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Tolvaptan/Teva 15 mg δισκία + Tolvaptan/Teva 45 mg δισκία

15 mg δισκίο: Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλού σχήματος μη επικαλυμμένα δισκία με εγκοπή, που φέρουν γραμμή θραύσης και στις δύο πλευρές και χάραξη των ενδείξεων «Α» και «3» σε κάθε πλευρά της γραμμής θραύσης στη μία πλευρά του δισκίου.

Διάμετρος περίπου 5,50 mm.

Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

45 mg δισκίο: Λευκά έως υπόλευκα, τετράγωνου σχήματος μη επικαλυμμένα δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «T8» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις περίπου 7,70 mm x 7,70 mm.

Tolvaptan/Teva 30 mg δισκία + Tolvaptan/Teva 60 mg δισκία

30 mg δισκίο: Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλού σχήματος μη επικαλυμμένα δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «T5» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά, με διάμετρο περίπου 6,80 mm.

60 mg δισκίο: Λευκά έως υπόλευκα, κυλινδρικού σχήματος μη επικαλυμμένα δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «A0» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις περίπου 10,60 mm x 6,30 mm.

Tolvaptan/Teva 30 mg δισκία + Tolvaptan/Teva 90 mg δισκία

30 mg δισκίο: Λευκά έως υπόλευκα, στρογγυλού σχήματος μη επικαλυμμένα δισκία, που φέρουν

χαραγμένη την ένδειξη «T5» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά, με διάμετρο περίπου 6,80 mm.

90 mg δισκίο: Λευκά έως υπόλευκα, πενταγωνικού σχήματος μη επικαλυμμένα δισκία, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «AT» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις περίπου 11,27 mm x 11,00 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tolvartan/Teva ενδείκνυται για την επιβράδυνση της δημιουργίας κύστεων και της ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας της αυτοσωματικής επικρατούσας πολυκυστικής νόσου των νεφρών (ADPKD) σε ενήλικες με Χρόνια Νεφρική Νόσο (XNN) σταδίου 1 έως 4 στην έναρξη της θεραπείας με ενδείξεις ταχέως προοδευτικής νόσου (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με τολβαπτάνη πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρών ειδικευμένων στη διαχείριση της ADPKD με πλήρη κατανόηση των κινδύνων που ενέχει η θεραπεία με τολβαπτάνη συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας και τηρώντας τις απαιτήσεις παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Δοσολογία

Το Tolvartan/Teva πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως σε διακεκομμένες δόσεις των 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg ή 90 mg + 30 mg. Η πρωινή δόση πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το πρωινό γεύμα. Η δεύτερη ημερήσια δόση μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Σύμφωνα με τα παραπάνω σχήματα διακεκομμένων δόσεων, οι συνολικές ημερήσιες δόσεις είναι 60 mg, 90 mg, ή 120 mg.

#### Τιτλοποίηση δόσης

Η αρχική δόση είναι 60 mg τολβαπτάνης ημερησίως σε σχήμα διακεκομμένων δόσεων των 45 mg + 15 mg (45 mg που λαμβάνονται αμέσως μετά το ξύπνημα και πριν από το πρωινό γεύμα και 15 mg που λαμβάνονται 8 ώρες αργότερα). Η αρχική δόση τιτλοποιείται προς τα πάνω σε σχήμα διακεκομμένων δόσεων των 90 mg τολβαπτάνης (60 mg + 30 mg) ημερησίως και, εν συνεχεία, σε στοχευόμενο σχήμα διακεκομμένων δόσεων των 120 mg τολβαπτάνης (90 mg + 30 mg) ημερησίως, εφόσον είναι ανεκτό, με τουλάχιστον εβδομαδιαία διαστήματα μεταξύ των τιτλοποιήσεων. Η τιτλοποίηση της δόσης πρέπει να εκτελείται με προσοχή, ώστε να αποτρέπεται η ενδεχομένη ανεπαρκής ανοχή των υψηλών δόσεων μέσα από μία διαδικασία υπερβολικά ταχείας άνωθεν τιτλοποίησης. Οι δόσεις μπορούν να τιτλοποιούνται προς τα κάτω ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να διατηρούνται στην υψηλότερη ανεκτή δόση της τολβαπτάνης. Ο στόχος της τιτλοποίησης δόσης είναι ο αποκλεισμός της δραστηριότητας της βαζοπρεσίνης στον υποδοχέα V2 των νεφρών όσο πιο ολοκληρωμένα και αδιάλειπτα γίνεται, διατηρώντας παράλληλα το ισοζύγιο υγρών σε αποδεκτά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστάται να πραγματοποιούνται μετρήσεις οσμωτικότητας των ούρων προκειμένου να παρακολουθείται η επάρκεια της αναστολής βαζοπρεσίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περιοδικής παρακολούθησης της οσμωτικότητας του πλάσματος και του νατρίου του ορού (για τον υπολογισμό της οσμωτικότητας του πλάσματος) και/ή του σωματικού βάρους προκειμένου να παρακολουθείται ο κίνδυνος αφυδάτωσης πέραν της δράσης της τολβαπτάνης στην αποβολή του ύδατος, σε περίπτωση ανεπαρκούς πρόσληψης ύδατος από τον ασθενή.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τολβαπτάνης σε XNN σταδίου 5 δεν έχει ερευνηθεί και, συνεπώς, σε περίπτωση που η νεφρική ανεπάρκεια εξελιχθεί σε XNN σταδίου 5, η τολβαπτάνη πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση περιορισμένης πρόσβασης σε νερό ή μειωμένης ικανότητας πόσης (βλ. παράγραφο 4.4). Η τολβαπτάνη δεν θα πρέπει να λαμβάνεται με χυμό

γκρέιφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες νερού και άλλων υγρών (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Προσαρμογή δόσης για ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5), οι δόσεις της τολβαπτάνης πρέπει να μειωθούν ως ακολούθως:

Ημερήσια διακεκομμένη δόση τολβαπτάνης	Μειωμένη δόση (άπαξ ημερησίως)
90 mg+30 mg	30 mg (περαιτέρω μείωση στα 15 mg εάν η δόση των 30 mg δεν γίνεται καλώς ανεκτή)
60 mg+30 mg	30 mg (περαιτέρω μείωση στα 15 mg εάν η δόση των 30 mg δεν γίνεται καλώς ανεκτή)
45 mg+15 mg	15 mg

#### *Προσαρμογή δόσης για ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους αναστολείς του CYP3A*

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους αναστολείς του CYP3A, οι δόσεις της τολβαπτάνης πρέπει να μειωθούν ως ακολούθως:

Ημερήσια διακεκομμένη δόση τολβαπτάνης	Μειωμένη διακεκομμένη δόση
90 mg+30 mg	45 mg+15 mg
60 mg+30 mg	30 mg+15 mg
45 mg+15 mg	15 mg+15 mg

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περαιτέρω μείωσης των δόσεων εάν οι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχθούν τις μειωμένες δόσεις της τολβαπτάνης.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Η αυξανόμενη ηλικία δεν έχει καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της τολβαπτάνης στο πλάσμα. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της τολβαπτάνης σε ασθενείς με ADPKD άνω των 55 ετών (βλ. παράγραφο 5.1).

##### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Η τολβαπτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με δείκτες ρυθμού σπειραματικής διήθησης < 10 ml/min ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κάθαρση. Ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης σε ασθενείς με σημαντικά μειωμένη νεφρική λειτουργία (δηλαδή εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 20) μπορεί να είναι αυξημένος. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή για το ενδεχόμενο εμφάνισης ηπατοτοξικότητας. Τα δεδομένα για ασθενείς με XNN πρώιμου σταδίου 4 είναι πιο περιορισμένα από εκείνα που διατίθενται για ασθενείς σταδίου 1, 2 ή 3 (βλ. παράγραφο 5.1). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με XNN όψιμου σταδίου 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με XNN σταδίου 5. Η θεραπεία με τολβαπτάνη θα πρέπει να διακοπεί, αν η νεφρική ανεπάρκεια εξελιχθεί σε XNN σταδίου 5 (βλ. παράγραφο 4.4).

##### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με Tolvaptan/Teva πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η διαχείριση των ασθενών πρέπει να γίνεται προσεκτικά και τα ηπατικά ένζυμα να παρακολουθούνται τακτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Η τολβαπτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με αυξημένα ηπατικά ένζυμα και/ή που εμφανίζουν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής βλάβης πριν από την έναρξη της θεραπείας τα οποία πληρούν τις προϋποθέσεις για μόνιμη διακοπή χρήσης της τολβαπτάνης (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (τάξεις A και B κατά Child-Pugh).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τολβαπτάνης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η τολβαπτάνη δεν συνιστάται για χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό.

### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται χωρίς να μασιούνται με ένα ποτήρι νερό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στην βενζαζεπίνη ή σε παράγωγα της βενζαζεπίνης (βλ. παράγραφο 4.4)
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα και/ή εμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης πριν από την έναρξη της θεραπείας τα οποία πληρούν τις προϋποθέσεις για μόνιμη διακοπή χρήσης της τολβαπτάνης (βλ. παράγραφο 4.4)
- Ανουρία
- Μειωμένο όγκο
- Υπερνατρίαμια
- Ασθενείς που δεν μπορούν να αντιληφθούν ή να ανταποκριθούν στην αίσθηση της δίψας.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6)
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιδιοσυγκρασιακή ηπατοτοξικότητα

Η τολβαπτάνη έχει συσχετιστεί με ιδιοσυγκρασιακές αυξήσεις της αλανινικής και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (ALT και AST) στο αίμα με σπάνιες περιπτώσεις ταυτόχρονης αύξησης της ολικής χολερυθρίνης (BT).

Μετά την κυκλοφορία στην αγορά της τολβαπτάνης για την αντιμετώπιση της ADPKD, αναφέρθηκαν περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, οι οποίες απαιτούσαν μεταμόσχευση ήπατος.

Σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με ADPKD, η περίοδος έναρξης της ηπατοκυτταρικής βλάβης (με αυξήσεις της ALT κατά  $> 3 \times \text{ULN}$ ) ήταν μεταξύ 3 και 14 μηνών από την έναρξη της θεραπείας, και οι εν λόγω αυξήσεις ήταν αναστρέψιμες, με την ALT να επανέρχεται σε επίπεδα  $< 3 \times \text{ULN}$  εντός 1 έως 4 μηνών. Παρόλο που οι ταυτόχρονες αυτές αυξήσεις ήταν αναστρέψιμες μέσω της έγκαιρης διακοπής της τολβαπτάνης, αντιπροσωπεύουν ωστόσο την πιθανότητα πρόκλησης σοβαρής ηπατικής βλάβης. Παρόμοιες αλλαγές με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συσχετιστεί με την πιθανότητα πρόκλησης μη αναστρέψιμης και πιθανώς απειλητικής για τη ζωή ηπατικής βλάβης (βλ. παράγραφο 4.8).

**Οι συνταγογραφούντες ιατροί πρέπει να συμμορφώνονται πλήρως με τα παρακάτω απαιτούμενα μέτρα ασφαλείας.**

Για τον περιορισμό του κινδύνου πρόκλησης σημαντικής και/ή μη αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης, απαιτείται εξέταση αίματος για ηπατικές τρανσαμινάσες και χολερυθρίνη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tolvaptan/Teva, σε μηνιαία διαστήματα για τους επόμενους 18 μήνες, καθώς και ανά τρίμηνο μετέπειτα. Συνιστάται ταυτόχρονη παρακολούθηση για εμφάνιση συμπτωμάτων που ενδέχεται να υποδηλώνουν ηπατική βλάβη (όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, δυσφορία της δεξιάς άνω κοιλίας, έμετο, πυρετό, εξάνθημα, κνησμό, σκουρόχρωμα ούρα ή ίκτερο).

Η χρήση της τολβαπτάνης αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3) στην περίπτωση που κάποιος ασθενής παρουσιάσει πριν από την έναρξη της θεραπείας μη φυσιολογικές τιμές στα επίπεδα των ALT, AST ή BT που πληρούν τα κριτήρια μόνιμης διακοπής (βλ. παρακάτω). Σε περίπτωση μη φυσιολογικών τιμών αναφοράς που βρίσκονται κάτω από το όριο για μόνιμη διακοπή, η θεραπεία

θα πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον τα πιθανά οφέλη υπερβαίνουν τους πιθανούς κινδύνους, και η ηπατική λειτουργία θα εξετάζεται ανά ακόμη πιο τακτά χρονικά διαστήματα. Συνιστάται η συμβουλή ηπατολόγου.

Κατά τους πρώτους 18 μήνες θεραπείας, το Tolvartan/Teva θα παρέχεται μόνο σε ασθενείς για τους οποίους ο ιατρός έχει αποφανθεί ότι η ηπατική λειτουργία επιδέχεται συνεχούς θεραπείας.

Με την εμφάνιση συμπτωμάτων ή σημείων που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη ή κλινικά σημαντικών μη φυσιολογικών αυξήσεων των ALT ή AST κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η χορήγηση του Tolvartan/Teva πρέπει να διακοπεί αμέσως και να πραγματοποιηθούν επαναληπτικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των τιμών ALT, AST, BT και αλκαλικής φωσφατάσης (AP) το συντομότερο δυνατό (ιδανικά εντός 48 έως 72 ωρών). Οι εξετάσεις πρέπει να συνεχίζονται ανά πιο τακτά χρονικά διαστήματα έως ότου τα συμπτώματα/ σημεία/ μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές σταθεροποιηθούν ή αποκατασταθούν. Στο σημείο αυτό μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία με Tolvartan/Teva.

Η τρέχουσα κλινική πρακτική υποδεικνύει ότι η θεραπεία με Tolvartan/Teva πρέπει να διακόπτεται μόλις διαπιστώνονται διατηρούμενα ή αυξανόμενα επίπεδα τρανσαμινασών, και να διακόπτεται μόνιμα εάν η σημαντική αύξηση των τιμών και/ή τα κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης επιμένουν.

Οι συνιστώμενες κατευθυντήριες οδηγίες για μόνιμη διακοπή περιλαμβάνουν τα εξής:

- ALT ή AST > 8πλάσιο της ULN
- ALT ή AST > 5πλάσιο της ULN για πάνω από 2 εβδομάδες
- ALT ή AST > 3πλάσιο της ULN και (BT > 2 πλάσιο της ULN ή του Διεθνούς Κανονικοποιημένου Λόγου [INR] > 1,5)
- ALT ή AST > 3πλάσιο της ULN με εμμένοντα συμπτώματα ηπατικής βλάβης που αναφέρονται παραπάνω.

Εάν τα επίπεδα των ALT και AST παραμείνουν κάτω από το 3πλάσιο του ULN, η θεραπεία με Tolvartan/Teva πρέπει να συνεχίζεται προσεκτικά, με τακτική παρακολούθηση χορηγώντας τις ίδιες ή χαμηλότερες δόσεις, καθώς τα επίπεδα των τρανσαμινασών φαίνεται να σταθεροποιούνται σε κάποιους ασθενείς στη διάρκεια συνεχιζόμενης θεραπείας.

#### Πρόσβαση σε νερό

Η τολβαπτάνη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την απώλεια νερού, όπως δίψα, πολουρία, νυκτουρία και συχνουρία (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, οι ασθενείς πρέπει να έχουν πρόσβαση σε νερό (ή άλλα υγρά) και να είναι σε θέση να καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες από αυτά τα υγρά (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες προκειμένου να καταναλώνουν νερό ή άλλα υγρά αμέσως μόλις αισθάνονται δίψα, προκειμένου να αποφεύγουν την υπερβολική δίψα ή την αφυδάτωση.

Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να πίνουν 1 με 2 ποτήρια υγρά πριν κοιμηθούν, ανεξάρτητα αν αισθάνονται δίψα ή όχι, και να αναπληρώνουν τα υγρά κατά τη διάρκεια της νύχτας μετά από κάθε επεισόδιο νυκτουρίας.

#### Αφυδάτωση

Η κατάσταση ογκαιμίας πρέπει να παρακολουθείται στους ασθενείς που λαμβάνουν τολβαπτάνη, επειδή η εν λόγω θεραπεία μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αφυδάτωση, γεγονός που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας. Συνιστάται η ακριβής παρακολούθηση του σωματικού βάρους. Μια προοδευτική μείωση του σωματικού βάρους μπορεί να αποτελεί πρώιμη ένδειξη προοδευτικής αφυδάτωσης. Εάν η αφυδάτωση καταστεί εμφανής, θα χρειαστεί να λάβετε τα κατάλληλα μέτρα, που ενδεχομένως να περιλαμβάνουν τη διακοπή ή μείωση της δόσης τολβαπτάνης και την αύξηση πρόσληψης υγρών. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με παθήσεις που επηρεάζουν τη σωστή πρόσληψη υγρών ή ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο απώλειας νερού, π.χ. περιπτώσεις έμετου ή διάρροιας.

#### Απόφραξη εξόδου ούρων

Πρέπει να είναι διασφαλισμένη η έξοδος ούρων. Οι ασθενείς με μερική απόφραξη της εξόδου ούρων,

για παράδειγμα οι ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη ή διαταραχή της ούρησης, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας επίσχεσης.

#### Ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών

Η κατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών θα πρέπει να παρακολουθείται σε όλους τους ασθενείς. Η χορήγηση της τολβαπτάνης επιφέρει έντονη αποβολή ύδατος, μπορεί να προκαλέσει αφυδάτωση και αύξηση του νατρίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.8) και αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από υπερνατριαιμία (βλ. παράγραφο 4.3). Συνεπώς, θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με τολβαπτάνη, αλλά και εν συνεχεία, η κρεατινίνη ορού, οι ηλεκτρολύτες, και τυχόν συμπτώματα διαταραχής του ισοζυγίου ηλεκτρολυτών (π.χ. ζάλη, λιποθυμία, αίσθημα παλμών, σύγχυση, αδυναμία, ασταθής βάδιση, αύξηση αντανακλαστικών, επιληπτικές κρίσεις, κόμα), προκειμένου να αποτρέπεται η αφυδάτωση.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, οι ηλεκτρολύτες θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες.

#### Μη φυσιολογικές τιμές νατρίου του ορού

Τυχόν μη φυσιολογικές τιμές νατρίου προ θεραπείας (υπονατριαιμία ή υπερνατριαιμία) πρέπει να αποκαθίστανται πριν από την έναρξη της θεραπείας με τολβαπτάνη.

#### Αναφυλαξία

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, η αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ και του γενικευμένου εξανθήματος) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια μετά από χορήγηση τολβαπτάνης. Αυτού του είδους η αντίδραση εκδηλώθηκε μετά από την πρώτη χορήγηση της τολβαπτάνης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς με γνωστές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη βενζαζεπίνη ή σε παράγωγα της βενζαζεπίνης (π.χ. βεναζεπρίλη, κονιβαπτάνη, μεθανοσουλφονικό άλας φενολδοπάμης, μιρταζαπίνη) ενδέχεται να κινδυνεύουν από αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην τολβαπτάνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν εκδηλωθεί κάποια αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση της τολβαπτάνης πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Εφόσον η υπερευαισθησία συνιστά αντένδειξη (βλ. παράγραφο 4.3), η θεραπεία δεν πρέπει ποτέ να ξεκινά μετά από μία αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

#### Σακχαρώδης διαβήτης

Οι διαβητικοί ασθενείς με αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης (π.χ. πάνω από 300 mg/dl) μπορεί να εμφανίζουν ψευδοϋπονατριαιμία. Αυτή η πάθηση θα πρέπει να αποκλειστεί πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τολβαπτάνη.

Η τολβαπτάνη μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Για το λόγο αυτό, απαιτείται προσεκτική διαχείριση των διαβητικών ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με τολβαπτάνη. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου II.

#### Αυξήσεις ουρικού οξέος

Η μειωμένη νεφρική κάθαρση ουρικού οξέος συνιστά γνωστή δράση της τολβαπτάνης. Σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με ADPKD, αναφέρθηκε δυναμικά κλινικά σημαντική αύξηση ουρικού οξέος (άνω των 10 mg/dl) σε ασθενείς που λάμβαναν τολβαπτάνη σε μεγαλύτερο ποσοστό (6,2 %) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1,7 %). Αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις ουρικής αρθρίτιδας σε ασθενείς που λάμβαναν τολβαπτάνη σε μεγαλύτερο ποσοστό (28/961, 2,9 %) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (7/483, 1,4 %). Επιπλέον, παρατηρήθηκε αυξημένη χρήση αλλοπουρινόλης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων αντιμετώπισης της ουρικής αρθρίτιδας στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή. Οι επιδράσεις στο ουρικό οξύ ορού αποδίδονται στις αναστρέψιμες νεφρικές αιμοδυναμικές αλλαγές που συντελούνται ως απόκριση στις επιδράσεις της τολβαπτάνης στην ωσμοτικότητα των ούρων και ενδέχεται να είναι κλινικά σχετικές. Ωστόσο, τα περιστατικά αυξημένου ουρικού οξέος και/ή ουρικής αρθρίτιδας δεν ήταν σοβαρά και δεν επέφεραν διακοπή της θεραπείας στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή. Οι συγκεντρώσεις

ουρικού οξέος πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tolvaptan/Teva, καθώς και κατά τη διάρκεια αυτής όπως ενδείκνυται βάσει συμπτωμάτων.

#### Επίδραση της τολβαπτάνης στο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR)

Αναστρέψιμη μείωση του GFR έχει παρατηρηθεί σε δοκιμές για ADPKD κατά την έναρξη της θεραπείας με τολβαπτάνη.

#### Χρόνια Νεφρική Νόσο

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Tolvaptan/Teva για ασθενείς με XNN όψιμου σταδίου 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με XNN σταδίου 5. Η θεραπεία με τολβαπτάνη θα πρέπει να διακοπεί, αν η νεφρική ανεπάρκεια εξελιχθεί σε XNN σταδίου 5.

#### Λακτόζη

Το Tolvaptan/Teva περιέχει λακτόζη ως έκδοχο. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, γενική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της τολβαπτάνης

#### *Αναστολείς του CYP3A*

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι μέτριοι αναστολείς του CYP3A (π.χ. αμπρεναβίρη, απρεπιτάνη, αταζαναβίρη, σιπροφλοξασίνη, κριζοτινίμη, δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, φουσαμπρεναβίρη, ιματινίμη, βεραπαμίλη) ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη) αυξάνουν την έκθεση στην τολβαπτάνη. Η συγχορήγηση τολβαπτάνης και κετοκοναζόλης είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση κατά 440 % στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC), και μία αύξηση κατά 248 % στη μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) για την τολβαπτάνη.

Η συγχορήγηση τολβαπτάνης και φλουκοναζόλης, ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A, επέφερε αύξηση στις τιμές AUC και C<sub>max</sub> στην τολβαπτάνη, κατά 200 % και 80 %, αντιστοίχως.

Η συγχορήγηση τολβαπτάνης και χυμού γκρέιπφρουτ, ενός μέτριου έως ισχυρού αναστολέα του CYP3A, επέφερε διπλασιασμό των μέγιστων συγκεντρώσεων της τολβαπτάνης (C<sub>max</sub>).

Συνιστάται μείωση της δόσης της τολβαπτάνης στους ασθενείς για όσο διάστημα λαμβάνουν μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.2). Απαιτείται προσεκτική διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και ιδιαίτερα εάν οι αναστολείς λαμβάνονται πιο συχνά από άπαξ ημερησίως.

#### *Επαγωγείς του CYP3A*

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι δραστικοί επαγωγείς του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη) μειώνουν την έκθεση στην τολβαπτάνη, καθώς και την αποτελεσματικότητά της. Η συγχορήγηση τολβαπτάνης και ριφαμπικίνης μειώνει τις τιμές C<sub>max</sub> και AUC για την τολβαπτάνη κατά περίπου 85 %. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση τολβαπτάνης και δραστικών επαγωγέων του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και το βότανο St. John's Wort) πρέπει να αποφεύγεται.

#### *Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση νατρίου του ορού*

Δεν υπάρχει εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση τολβαπτάνης και διαλύματος υπερτονικού χλωριούχου νατρίου, σκευασμάτων νατρίου που



χορηγούνται από του στόματος και φαρμάκων που αυξάνουν τη συγκέντρωση νατρίου του ορού. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, όπως αναβράζοντα αναλγητικά παρασκευάσματα και ορισμένες θεραπείες για τη δυσπεψία που εμπεριέχουν νάτριο ενδέχεται επίσης να αυξήσουν τη συγκέντρωση νατρίου του ορού. Η ταυτόχρονη χρήση της τολβαπτάνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση νατρίου του ορού ενέχει υψηλότερο κίνδυνο να επιφέρει υπερνατρίαμία (βλ. παράγραφο 4.4) και συνεπώς δεν συνιστάται.

#### *Διουρητικά*

Η τολβαπτάνη δεν έχει μελετηθεί εκτενώς στην ADPKD σε συνδυασμό με διουρητικά. Παρόλο που δεν φαίνεται να υπάρχουν συνεργικές ή πρόσθετες επιδράσεις από τη ταυτόχρονη χρήση τολβαπτάνης και διουρητικών αγκύλης και θειαζίδης, κάθε κατηγορία αυτών των παραγόντων ενέχει τον κίνδυνο να επιφέρει σοβαρή αφυδάτωση, η οποία συνιστά παράγοντα κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Εάν παρουσιαστεί αφυδάτωση ή νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα, τα οποία ενδεχομένως να περιλαμβάνουν τη διακοπή ή μείωση των δόσεων της τολβαπτάνης και/ή των διουρητικών και την αυξημένη πρόσληψη υγρών. Άλλες πιθανές αιτίες νεφρικής δυσλειτουργίας ή αφυδάτωσης θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται.

#### Επίδραση της τολβαπτάνης στη φαρμακοκινητική άλλων προϊόντων

##### *Υποσπρώματα του CYP3A*

Σε υγιή άτομα, η τολβαπτάνη, ένα υπόσπρωμα του CYP3A, δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα μερικών άλλων υποσπρωμάτων του CYP3A (π.χ. βαρφαρίνη ή αμιδοαρόνη). Η τολβαπτάνη αύξησε τα επίπεδα πλάσματος της λοβαστατίνης κατά 1,3 έως 1,5 φορές. Παρόλο που αυτή η αύξηση δεν είχε κλινική σημασία, υποδεικνύει ότι η τολβαπτάνη μπορεί δυνητικά να αυξήσει την έκθεση σε υποσπρώματα CYP3A4.

##### *Υποσπρώματα μεταφορέων*

*Υποσπρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης:* Μελέτες in-vitro υποδεικνύουν ότι η τολβαπτάνη είναι υπόσπρωμα και ανταγωνιστικός αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp).

Οι συγκεντρώσεις διγοξίνης σταθερής κατάστασης αυξήθηκαν (κατά 1,3 φορές στη μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα [ $C_{max}$ ] και κατά 1,2 φορές στο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου στο μεσοδιάστημα δόσολογίας [ $AUC_{\tau}$ ]) όταν συγχωρηγήθηκε με πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις τολβαπτάνης των 60 mg. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη ή άλλα υποσπρώματα της P-gp με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ. δαβιγατράνη) πρέπει συνεπώς να υπόκεινται σε προσεκτική διαχείριση και να αξιολογούνται για υπερβολικές επιδράσεις όταν λαμβάνουν θεραπεία με τολβαπτάνη.

**OATP1B1/OAT3/BCRP και OCT1:** Μελέτες in-vitro υποδεικνύουν ότι η τολβαπτάνη ή οι οξοβουτυρικοί μεταβολίτες της ενδέχεται να έχουν τη δυνατότητα να αναστέλλουν τους μεταφορείς OATP1B1, OAT3, BCRP και OCT1. Η συγχωρήγηση τολβαπτάνης (90 mg) με ροσουβαστατίνη (5 mg), ένα υπόσπρωμα BCRP, αύξησε τις τιμές  $C_{max}$  και  $AUC_t$  της ροσουβαστατίνης κατά 54 % και 69 % αντιστοίχως. Αν τα υποσπρώματα BCRP (π.χ. σουλφασαλαζίνη) συγχωρηγούνται με τολβαπτάνη, οι ασθενείς πρέπει να υπόκεινται σε προσεκτική διαχείριση και να αξιολογούνται για υπερβολικές επιδράσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Η χορήγηση ροσουβαστατίνης (υπόσπρωμα OATP1B1) ή φουροσεμίδης (υπόσπρωμα OAT3) σε υγιή άτομα με αυξημένες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη οξοβουτυρικού οξέος (αναστολέα των OATP1B1 και OAT3) στο πλάσμα δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ροσουβαστατίνης ή της φουροσεμίδης. Οι στατίνες που χρησιμοποιούνται συνήθως στη βασική μελέτη φάσης 3 για την τολβαπτάνη (π.χ. ροσουβαστατίνη και πιταβαστατίνη) είναι υποσπρώματα OATP1B1 ή OATP1B3, ωστόσο δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή στο προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της βασικής μελέτης φάσης 3 για την τολβαπτάνη στην ADPKD.

Εάν υποσπρώματα OCT1 (π.χ. μετφορμίνη) συγχωρηγούνται με την τολβαπτάνη, οι ασθενείς πρέπει να υπόκεινται σε προσεκτική διαχείριση και να αξιολογούνται για υπερβολικές επιδράσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

*Διουρητικό(ά) ή μη διουρητικό(ά) αντι-υπερτασικό(ά) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα)*

Η αρτηριακή πίεση σε όρθια θέση δεν καταγράφεται τακτικά στις δοκιμές της ADPKD. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης ή υπότασης θέσης ως αποτέλεσμα της φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης με την τολβαπτάνη.

*Συγχορήγηση με ανάλογα βαζοπρεσίνης*

Επιπλέον της δράσης της στη νεφρική αποβολή του ύδατος, η τολβαπτάνη μπορεί να αποκλείσει τους αγγειακούς υποδοχείς V2 βαζοπρεσίνης που εμπλέκονται στην απελευθέρωση των παραγόντων πήξης (π.χ. παράγοντας von Willebrand) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Συνεπώς, η δράση των αναλόγων βαζοπρεσίνης, όπως είναι η δεσμοπρεσίνη, ενδέχεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς που χρησιμοποιούν τέτοιου είδους ανάλογα για την αποτροπή και τον έλεγχο της αιμορραγίας κατά τη συγχορήγηση με τολβαπτάνη. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του Tolvaptan/Teva με ανάλογα βαζοπρεσίνης.

*Κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ*

Τα δεδομένα στις δοκιμές της ADPKD αναφορικά με το ιστορικό καπνίσματος ή κατανάλωσης αλκοόλ είναι πολύ περιορισμένα ώστε να προσδιοριστούν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις του καπνίσματος και του αλκοόλ με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της ADPKD με τολβαπτάνη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν υπάρχουν καθόλου ή υπάρχει περιορισμένος αριθμός δεδομένων σχετικά με τη χρήση της τολβαπτάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Tolvaptan/Teva δεν συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν μέτρα αντισύλληψης.

Το Tolvaptan/Teva αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τολβαπτάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν απέκκριση της τολβαπτάνης στο γάλα.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνήνητα/βρέφη. Το Tolvaptan/Teva αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους δεν είναι γνωστός.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Tolvaptan/Teva έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν ζάλη, εξασθένιση ή κόπωση.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι φαρμακοδυναμικές αναμενόμενες και πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δίψα, πολυουρία, νυκτουρία και συχνουρία που συμβαίνουν σε περίπου 55 %, 38 %, 29 % και 23 % των ασθενών, αντίστοιχα. Επιπλέον, η τολβαπτάνη έχει συσχετιστεί με ιδιοσυγκρασιακές αυξήσεις της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT: 4,4 %) και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST: 3,1 %) στο αίμα με σπάνιες περιπτώσεις ταυτόχρονης αύξησης της ολικής χολερυθρίνης (BT: 0,2 %).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι επιπτώσεις των ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) που σχετίζονται με τη θεραπεία με τολβαπτάνη

εμφανίζονται στον ακόλουθο πίνακα. Ο πίνακας έχει δομηθεί με βάση τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών ή/και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται βάσει κατηγορίας οργανικού συστήματος και συχνότητας: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε ομαδοποίηση ανά συχνότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία στην αγορά, δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί, καθώς προκύπτει από αυθόρμητες αναφορές. Συνεπώς, η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσεται ως «μη γνωστή».

	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>	<b>Όχι συχνές</b>	<b>Μη γνωστές</b>
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>				Αναφυλακτικό σοκ, Γενικευμένο εξάνθημα
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	Πολυδιψία	Αφυδάτωση, Υπερνατρίαμια, Μειωμένη όρεξη, Υπερουριχαιμία, Υπεργλυκαιμία, Ουρική αρθρίτιδα		
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		Αϋπνία		
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Κεφαλαλγία, Ζάλη	Δυσγευσία, Συγκοπή		
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		Αίσθημα παλμών		
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>		Δύσπνοια		
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Διάρροια, Ξηροστομία	Κοιλιακό άλγος, Κοιλιακή διάταση, Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία, Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση		
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>		Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία		Οξεία ηπατική ανεπάρκεια <sup>1</sup>
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		Ξηροδερμία, Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		Αρθραλγία, Μυϊκοί σπασμοί, Μυαλγία		
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Νυκτουρία, Συχνουρία, Πολυουρία			
<b>Γενικές</b>	Κόπωση,	Εξασθένιση		

<b>διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Δίψα			
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		Αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, Αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, Μείωση σωματικού βάρους, Αύξηση σωματικού βάρους	Αυξημένη χολερυθρίνη	

<sup>1</sup> παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά της τολβαπτάνης για την αντιμετώπιση της ADPKD. Ήταν αναγκαία η μεταμόσχευση ήπατος.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Εργαστηριακά αποτελέσματα*

Παρατηρήθηκε αύξηση ( $> 3 \times$  ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]) της ALT σε ποσοστό 4,4 % (42/958) των ασθενών που λάμβαναν τολβαπτάνη και σε ποσοστό 1,0 % (5/484) των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, ενώ αύξηση ( $> 3 \times$  ULN) της AST παρατηρήθηκε σε ποσοστό 3,1 % (30/958) των ασθενών που λάμβαναν τολβαπτάνη και σε ποσοστό 0,8 % (4/484) των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με ADPKD. Δύο (2/957, 0,2 %) από τους ασθενείς αυτούς που λάμβαναν τολβαπτάνη, καθώς και ένας τρίτος ασθενής από μία δοκιμή επέκτασης ανοικτής επισήμανσης, παρουσίασαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων ( $> 3 \times$  ULN) με ταυτόχρονη αύξηση της BT ( $> 2 \times$  ULN).

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Εφάπαξ, από του στόματος δόσεις έως 480 mg (4 φορές η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση) και πολλαπλές δόσεις έως 300 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες έγιναν καλά ανεκτές σε δοκιμές με υγιείς συμμετέχοντες. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για τη δηλητηρίαση από τολβαπτάνη. Τα σημεία και συμπτώματα της οξείας υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι ίδια με εκείνα της υπερβολικής φαρμακολογικής επίδρασης: αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού, πολουρία, δίψα και αφυδάτωση/υπογκαιμία.

Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα σε αρουραίους ή σκύλους μετά από χορήγηση εφάπαξ, από του στόματος δόσεων των 2.000 mg/kg (μέγιστη εφικτή δόση). Μία εφάπαξ από του στόματος δόση 2.000 mg/kg ήταν θανατηφόρος σε ποντικούς και τα συμπτώματα τοξικότητας σε ποντικούς που επηρεάστηκαν περιελάμβαναν μειωμένη κινητική δραστηριότητα, παραπαίον βάδισμα, τρόμο και υποθερμία.

Σε ασθενείς με πιθανολογούμενη υπερδοσολογία της τολβαπτάνης συνιστάται αξιολόγηση των ζωτικών σημείων, των συγκεντρώσεων ηλεκτρολυτών, ΗΚΓ και της κατάστασης υγρών. Η σωστή αναπλήρωση του νερού και/ή των ηλεκτρολυτών πρέπει να συνεχιστεί έως ότου μετριαστεί η

αποβολή ύδατος. Η κάθαρση ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματική στην αφαίρεση της τολβαπτάνης εξαιτίας της υψηλής συγγένειας σύνδεσης με τις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος (> 98 %).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διουρητικά, ανταγωνιστές της βαζοπρεσίνης, κωδικός ATC: C03XA01.

#### Μηχανισμός δράσης

Η τολβαπτάνη είναι ένας ανταγωνιστής της βαζοπρεσίνης που αποκλείει ειδικότερα τη δέσμευση της αργινίνης βαζοπρεσίνης (AVP) στους υποδοχείς V2 των περιφερικών τμημάτων του νεφρού. Η συγγένεια της τολβαπτάνης για τον ανθρώπινο υποδοχέα V2 είναι 1,8 φορές μεγαλύτερη από ό,τι για τη φυσική αργινίνη βαζοπρεσίνη.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της τολβαπτάνης έχουν προσδιοριστεί σε υγιείς συμμετέχοντες, καθώς και σε ασθενείς με ADPKD για τα στάδια 1 έως 4 της XNN. Οι επιδράσεις στην κάθαρση ελεύθερου ύδατος και τον όγκο ούρων είναι εμφανείς σε όλα τα στάδια της XNN, με μικρότερες απόλυτες επιδράσεις που παρατηρούνται στα πιο προχωρημένα στάδια, και είναι συνεπείς με τον φθίνοντα αριθμό των πλήρως λειτουργικών νεφρών. Οξείες μειώσεις του μέσου συνολικού όγκου νεφρών παρατηρήθηκαν επίσης μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας σε όλα τα στάδια της XNN, και κυμαίνονταν από -4,6 % για XNN σταδίου 1 έως -1,9 % για XNN σταδίου 4.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ο πρωταρχικός στόχος του κλινικού προγράμματος ανάπτυξης των δισκίων τολβαπτάνης για τη θεραπεία της ADPKD είναι μία βασική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3, η οποία συνέκρινε τη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των σχημάτων διακεκομμένων από του στόματος δόσεων τολβαπτάνης (με τιτλοποίηση μεταξύ 60 mg/ημέρα και 120 mg/ημέρα) με εικονικό φάρμακο σε 1.445 ενήλικες ασθενείς με ADPKD. Συνολικά, έχουν ολοκληρωθεί 14 κλινικές δοκιμές της τολβαπτάνης παγκοσμίως που υποστηρίζουν την ένδειξη της ADPKD, συμπεριλαμβανομένων 8 δοκιμών στις ΗΠΑ, 1 στην Ολλανδία, 3 στην Ιαπωνία, 1 στην Κορέα, καθώς και της βασικής πολυεθνικής μελέτης φάσης 3.

Η βασική μελέτη φάσης 3 (TEMPO 3:4, 156-04-251) συμπεριελάμβανε ασθενείς από 129 κέντρα στην Αμερική, την Ιαπωνία, την Ευρώπη και άλλες χώρες. Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας της τολβαπτάνης στην ADPKD βάσει του ρυθμού μεταβολής (κανονικοποιημένος ως ποσοστό επί τοις εκατό) του συνολικού όγκου νεφρού (TKV) στους ασθενείς που έλαβαν τολβαπτάνη συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στη δοκιμή αυτή, 1.445 συνολικά ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 έως 50 ετών) με ενδείξεις ταχέως εξελισσόμενης πρώιμης ADPKD (κατά τη συνάντηση τροποποιήθηκαν τα κριτήρια Ravine, ο  $TKV \geq 750$  ml, η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 60$  ml/min) τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για θεραπεία με τολβαπτάνη ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία για έως 3 έτη. Οι ομάδες της τολβαπτάνης (n = 961) και του εικονικού φαρμάκου (n = 484) είχαν πλήρη αντιστοιχία ως προς το φύλο, με μέση ηλικία τα 39 έτη. Βάσει των κριτηρίων ένταξης εντοπίστηκαν οι ασθενείς που, κατά την αναφορά, έφεραν ενδείξεις πρώιμης εξέλιξης της νόσου. Κατά την αναφορά, οι ασθενείς είχαν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) 82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια - Συνεργασία Επιδημιολογίας, ΧΝΑ-EPI) με ποσοστό 79 % να παρουσιάζει υπέρταση και μέση τιμή TKV 1.692 ml (προσαρμοσμένο ύψος 972 ml/m). Το 35 % περίπου των ασθενών έπασχε από XNN σταδίου 1, το 48 % από XNN σταδίου 2 και το 17 % από XNN σταδίου 3 (eGFR<sub>XNN-EPI</sub>). Παρόλο που αυτά τα κριτήρια βοήθησαν ώστε να εμπλουτιστεί ο πληθυσμός της μελέτης με ασθενείς ταχείας εξέλιξης, οι αναλύσεις υποομάδας βάσει κριτηρίων διαστρωμάτωσης (ηλικία, TKV, GFR, Λευκοματουρία, Υπέρταση) κατέδειξαν ότι η παρουσία τέτοιων παραγόντων κινδύνου σε νεώτερες ηλικίες προβλέπει ταχύτερη πρόοδο της νόσου.

Τα αποτελέσματα για το κύριο καταληκτικό σημείο, τον ρυθμό μεταβολής της τιμής TKV για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην τολβαπτάνη (κανονικοποιημένο ως ποσοστό επί τοις εκατό, %) προς τον ρυθμό μεταβολής για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο, ήταν σε υψηλό βαθμό στατιστικά σημαντικά. Ο ρυθμός αύξησης της τιμής TKV σε διάστημα 3 ετών ήταν σημαντικά χαμηλότερος για τους ασθενείς που λάμβαναν τολβαπτάνη σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο: 2,80 % ετησίως έναντι 5,51 % ετησίως, αντίστοιχα (λόγος γεωμετρικού μέσου 0,974, 95 % CI 0,969 έως 0,980,  $p < 0,0001$ ).

Τα προκαθορισμένα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία δοκιμάστηκαν διαδοχικά. Το βασικό δευτερεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο (εξέλιξη της ADPKD) ήταν ο χρόνος έως την εμφάνιση πολλαπλών συμβάντων κλινικής εξέλιξης:

- 1) Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (οριζόμενη ως εμμένουσα [αναπαραγόμενη για διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων] μείωση κατά 25 % του αντιστρόφου κρεατινίνης ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας [από το τέλος της τιτλοποίησης μέχρι την τελευταία επίσκεψη εντός θεραπείας])
- 2) Ιατρικά σημαντικός πόνος στα νεφρά (οριζόμενος ως πόνος που χρήζει συνταγογραφούμενης άδειας, αναλγητικών έσχατης λύσης, ναρκωτικών και αντιαισθητικών, ακτινολογικών ή χειρουργικών παρεμβάσεων)
- 3) Επιδείνωση της υπέρτασης
- 4) Επιδείνωση της λευκωματουρίας

Ο σχετικός ρυθμός εμφάνισης σχετιζόμενων με την ADPKD συμβάντων ήταν μειωμένος κατά 13,5 % στους ασθενείς που λάμβαναν τολβαπτάνη (αναλογία κινδύνου, 0,87, 95 % CI, 0,78 έως 0,97,  $p = 0,0095$ ).

Το αποτέλεσμα του κύριου δευτερεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου αποδίδεται πρωτίστως στις επιδράσεις στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και τον ιατρικά σημαντικό πόνο στα νεφρά. Τα σχετιζόμενα με τη νεφρική λειτουργία συμβάντα ήταν κατά 61,4 % λιγότερο πιθανά για την ομάδα της τολβαπτάνης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου, 0,39, 95 % CI, 0,26 έως 0,57, ονομαστική  $p < 0,0001$ ), ενώ τα σχετιζόμενα με πόνο στα νεφρά συμβάντα ήταν κατά 35,8 % λιγότερο πιθανά για την ομάδα της τολβαπτάνης (αναλογία κινδύνου, 0,64, 95 % CI, 0,47 έως 0,89, ονομαστική  $p = 0,007$ ). Αντιθέτως, η τολβαπτάνη δεν είχε καμία επίδραση στην εξέλιξη της υπέρτασης ή στην λευκωματουρία.

Η TEMPO 4:4 αποτελεί μια μελέτη επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης, η οποία συμπεριέλαβε 871 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη TEMPO 3:4 σε 106 κέντρα σε 13 χώρες. Αυτή η δοκιμή αξιολόγησε τις επιδράσεις της τολβαπτάνης στην ασφάλεια και στις τιμές TKV και eGFR σε ασθενείς που λάμβαναν ενεργή θεραπεία επί 5 έτη (πρώιμη θεραπεία), σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο επί 3 έτη και μετά άλλαξαν σε ενεργή θεραπεία επί 2 έτη (όψιμη θεραπεία).

Το κύριο καταληκτικό σημείο για την TKV δεν κατέδειξε διαφορά στην αλλαγή (-1,7 %) κατά τη θεραπεία των 5 ετών ανάμεσα σε ασθενείς με πρώιμη θεραπεία και ασθενείς με όψιμη θεραπεία στο προκαθορισμένο κατώφλι, στατιστικής σημασίας ( $p = 0,3580$ ). Η πορεία του ρυθμού ανάπτυξης της TKV και στις δύο ομάδες επιβραδύνθηκε, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, τα πρώτα 3 χρόνια, καταδεικνύοντας ότι τόσο οι ασθενείς που έλαβαν πρώιμη θεραπεία με τολβαπτάνη όσο και οι ασθενείς που έλαβαν όψιμη θεραπεία με τολβαπτάνη είχαν παρόμοιο όφελος.

Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο που δοκίμαζε την διατήρηση των θετικών επιδράσεων στη νεφρική λειτουργία κατέδειξε ότι είναι δυνατή η διατήρηση της eGFR που παρατηρήθηκε κατά το τέλος της βασικής δοκιμής TEMPO 3:4 (3,01 έως 3,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> στις επισκέψεις παρακολούθησης 1 και 2) κατά τη διάρκεια θεραπείας ανοικτής επισήμανσης. Αυτή η διαφορά διατηρήθηκε στην προκαθορισμένη ανάλυση μικτού μοντέλου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (MMRM) (3,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95 % CI 1,462 έως 4,836,  $p = 0,0003$ ) και με αναλύσεις ευαισθησίας, όπου μεταφέρθηκαν τα δεδομένα αναφοράς eGFR (2,64 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95 % CI 0,672 έως 4,603,  $p = 0,0086$ ). Αυτά τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η τολβαπτάνη μπορεί να επιβραδύνει τον ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, καθώς και ότι αυτά τα οφέλη επιμένουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα πιο μακροχρόνια δεδομένα που να καταδεικνύουν αν η μακροχρόνια θεραπεία με τολβαπτάνη συνεχίζει να επιβραδύνει τον ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και να επηρεάζει τις κλινικές εκβάσεις της ADPKD, συμπεριλαμβανομένης της καθυστέρησης έναρξης της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.

Πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός γονότυπου για τα γονίδια PKD1 και PKD2 στην πλειοψηφία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης (TEMPO 4:4), αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι ακόμα γνωστά.

Μετά από 2 επιπρόσθετα έτη θεραπείας με τολβαπτάνη, φτάνοντας συνολικά τα 5 έτη θεραπείας με τολβαπτάνη, δεν εντοπίστηκαν νέα ζητήματα ασφαλείας.

Η φάσης 3, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένης απόσυρσης, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή δοκιμή 156-13-210 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τολβαπτάνης (45 έως 120 mg/ημερησίως) με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του εικονικού φαρμάκου, σε ασθενείς με ανεκτικότητα στην τολβαπτάνη, κατά τη διάρκεια μιας τιτλοποίησης πέντε εβδομάδων και μιας περιόδου προσαρμογής με λήψη τολβαπτάνης, πριν την έναρξη της δοκιμής. Για τη δοκιμή χρησιμοποιήθηκε ένας σχεδιασμός τυχαιοποιημένης απόσυρσης, για τον εμπλουτισμό των ασθενών με ανεκτικότητα στην τολβαπτάνη για μία μονά-τυφλή περίοδο προτυχαιοποίησης πέντε εβδομάδων, η οποία αποτελούταν από μια περίοδο τιτλοποίησης δύο εβδομάδων και μια περίοδο προσαρμογής τριών εβδομάδων, πριν την έναρξη της δοκιμής. Ο σχεδιασμός χρησιμοποιήθηκε για να ελαχιστοποιηθεί ο αντίκτυπος από την πρόωμη διακοπή και η απώλεια δεδομένων στα καταληκτικά σημεία της δοκιμής.

Τυχαιοποιήθηκαν είτε για να λάβουν τολβαπτάνη (n = 683) είτε για να λάβουν εικονικό φάρμακο (n = 687), για μια περίοδο θεραπείας 12 μηνών, συνολικά 1.370 ασθενείς (ηλικίας 18 έως 65 ετών) με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μεταξύ 25 και 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, αν κάτω των 56 ετών, ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μεταξύ 25 και 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, συν μια μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης > 2,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/έτος, αν μεταξύ 56 και 65 ετών.

Για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, η γραμμή βάσης, ο μέσος όρος του eGFR ήταν 41 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (XNN-EPI) και ο συνολικός όγκος των νεφρών (TKV) βάσει του ιστορικού, διαθέσιμος σε 318 ασθενείς (23 %), ήταν κατά μέσο όρο 2.026 ml. Περίπου 5 %, 75 % και 20 % των ασθενών είχαν eGFR 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ή μεγαλύτερο (στάδιο 2 της XNN), ή μικρότερο από 60 και μεγαλύτερο από 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (στάδιο 3 της XNN), ή μικρότερο από 30 αλλά μεγαλύτερο από 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (στάδιο 4 της XNN), αντιστοίχως. Το στάδιο 3 της XNN μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω σε στάδιο 3α 30 %, (eGFR 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> έως λιγότερο από 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) και σε στάδιο 3β 45 %, (eGFR μεταξύ 30 και 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν η αλλαγή στον eGFR, από τα επίπεδα της γραμμής βάσης προ θεραπείας, έως την αξιολόγηση μετά τη θεραπεία. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τολβαπτάνη, η μείωση του eGFR ήταν σημαντικά μικρότερη, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (p < 0,0001). Η θεραπευτική διαφορά που παρατηρήθηκε κατά τη δοκιμή στην αλλαγή του eGFR ήταν 1,27 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, αντιστοιχώντας σε μείωση 35 % της μέσης μεταβολή με MET και μείωση στον eGFR κατά -2,34 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, στην ομάδα που λάμβανε τολβαπτάνη, σε σύγκριση με -3,61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο, η οποία παρατηρήθηκε στην διάρκεια ενός έτους. Το σημαντικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν μια σύγκριση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με τολβαπτάνη, σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, όσον αφορά τη μείωση της πτώσης της ετησιοποιημένης κλίσης του eGFR σε όλα τα μετρημένα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Αυτά τα δεδομένα κατέδειξαν, επίσης, σημαντικά οφέλη από την τολβαπτάνη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p < 0,0001).

Η ανάλυση υποομάδας για τα κύρια και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ανά στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου, εντόπισε παρόμοιες, συνεπείς θεραπευτικές επιδράσεις, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, για ασθενείς στα στάδια 2, 3α, 3β και πρώιμο στάδιο 4 (eGFR 25 έως 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) στη γραμμή βάσης.

Μια ανάλυση προκαθορισμένης υποομάδας κατέδειξε ότι η τολβαπτάνη είχε μικρότερη επίδραση σε

ασθενείς άνω των 55 ετών, μια μικρή υποομάδα με σημαντικά βραδύτερη μείωση του eGFR.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει τολβαπτάνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πολυκυστική νόσο των νεφρών (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από του στόματος, η τολβαπτάνη απορροφάται ταχέως και οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος εμφανίζονται σε 2 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τολβαπτάνης είναι περίπου 56 %. Η συγχορήγηση της τολβαπτάνης με γεύμα υψηλών λιπαρών αύξησε έως 2 φορές τις μέγιστες συγκεντρώσεις της τολβαπτάνης χωρίς όμως να επηρεάζει την τιμή AUC. Παρόλο που η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή, η πρωινή δόση θα πρέπει να λαμβάνεται υπό συνθήκες νηστείας προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο περιττός κίνδυνος αύξησης της μέγιστης έκθεσης (βλ. παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις των  $\geq 300$  mg, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος φαίνεται να σταθεροποιούνται, πιθανόν λόγω κορεσμού της απορρόφησης. Η τολβαπτάνη δεσμεύεται αναστρέψιμα (98 %) σε πρωτεΐνες πλάσματος.

### Βιομετασχηματισμός

Η τολβαπτάνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ, σχεδόν αποκλειστικά από το CYP3A. Η τολβαπτάνη αποτελεί ένα ασθενές υπόστρωμα του CYP3A4 και δεν φαίνεται να διαθέτει ανασταλτική δραστηριότητα. Μελέτες in vitro κατέδειξαν ότι η τολβαπτάνη δεν διαθέτει ανασταλτική δραστηριότητα για το CYP3A. Στο πλάσμα ανιχνεύτηκαν δεκατέσσερις μεταβολίτες, ούρα και κόπρανα, εκ των οποίων όλα πλην ενός μεταβολίζονταν επίσης από το CYP3A. Μόνο ο μεταβολίτης οξοβουτυρικού οξέος εμφανίζεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10 % της συνολικής ραδιενέργειας πλάσματος. Όλοι οι υπόλοιποι εμφανίζονται με χαμηλότερες συγκεντρώσεις από την τολβαπτάνη. Οι μεταβολίτες της τολβαπτάνης έχουν από μικρή έως μηδενική επιρροή στη φαρμακολογική επίδραση της τολβαπτάνης. Όλοι οι μεταβολίτες παρουσιάζουν μηδενική έως ασθενή ανταγωνιστική δραστηριότητα για τους ανθρώπινους υποδοχείς V2 σε σύγκριση με την τολβαπτάνη. Ο τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής είναι περίπου 8 ώρες και σταθερής κατάστασης συγκεντρώσεις της τολβαπτάνης επιτυγχάνονται μετά την πρώτη δόση.

### Αποβολή

Λιγότερο από το 1 % της ακέραιας δραστικής ουσίας απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Πειράματα με ραδιοσημασμένη τολβαπτάνη έδειξαν ότι το 40 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 59 % ανακτήθηκε στα κόπρανα, όπου η αναλλοίωτη τολβαπτάνη ευθυνόταν για το 32 % της ραδιενέργειας. Η τολβαπτάνη αποτελεί μόνο ένα ελάχιστο συστατικό του πλάσματος (3 %).

### Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Μετά από εφάπαξ, από του στόματος δόσεις, οι τιμές  $C_{max}$  δείχνουν χαμηλότερες απ' ό,τι με τις ανάλογες προς τη δόση αυξήσεις από 30 mg σε 240 mg και στη συνέχεια σταθεροποιούνται σε δόσεις από 240 mg έως 480 mg, ενώ οι τιμές AUC αυξάνουν γραμμικά.

Μετά από πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις των 300 mg, η έκθεση στην τολβαπτάνη αυξήθηκε μόνο κατά 6,4 φορές σε σύγκριση με τη δόση των 30 mg. Για σχήματα διακεκομμένων δόσεων των 30 mg/ημέρα, 60 mg/ημέρα και 120 mg/ημέρα σε ασθενείς με ADPKD, η έκθεση στην τολβαπτάνη (AUC) αυξάνεται γραμμικά.

### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

#### Ηλικία

Η κάθαρση της τολβαπτάνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηλικία.



### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η επίδραση της ήπιας έως μέτριας βλάβης της ηπατικής λειτουργίας (τάξεις A και B κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της τολβαπτάνης ερευνήθηκε σε 87 ασθενείς με ηπατική νόσο διαφόρων αιτιών. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην κάθαρση για δόσεις που κυμαίνονται από 5 mg έως 60 mg. Είναι διαθέσιμες πολύ περιορισμένες πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child-Pugh).

Σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με ηπατικό οίδημα, η AUC της τολβαπτάνης σε ασθενείς με σοβαρή (τάξη C κατά Child-Pugh) και ήπια ή μέτρια (τάξεις A και B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία ήταν κατά 3,1 φορές και 2,3 φορές υψηλότερη από εκείνη των υγιών ατόμων.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με ADPKD, οι συγκεντρώσεις της τολβαπτάνης ήταν αυξημένες σε σύγκριση με τα υγιή άτομα, καθώς η νεφρική λειτουργία μειώθηκε σε επίπεδα eGFR κάτω των 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Μία μείωση του eGFRXNN-EPI από 72,2 σε 9,79 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) συσχετίστηκε με μείωση 32 % της συνολικής κάθαρσης από τον οργανισμό.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Παρατηρήθηκε τερατογένεση σε κουνέλια στα οποία χορηγήθηκαν 1.000 mg/kg/ημέρα (2,6 φορές πάνω από την έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 120 mg/ημέρα). Δεν παρατηρήθηκαν τερατογονικές επιδράσεις σε κουνέλια στα 300 mg/kg/ημέρα (1,2 φορές πάνω από την έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 120 mg/ημέρα). Σε μία περιγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε καθυστέρηση της οστεοποίησης και μείωση του σωματικού βάρους των νεογνών στην υψηλή δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα.

Δύο μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους κατέδειξαν επιδράσεις στη γονική γενεά (μειωμένη κατανάλωση τροφής και αύξηση σωματικού βάρους, σιελόρροια), αλλά η τολβαπτάνη δεν επηρέασε την αναπαραγωγική απόδοση των αρσενικών αρουραίων και δεν υπήρχαν επιπτώσεις στα έμβρυα. Στους θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκαν ανώμαλοι οιστρικοί κύκλοι και στις δύο μελέτες. Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL), όσον αφορά την αναπαραγωγή των θηλυκών αρουραίων (100 mg/kg/ημέρα), ήταν περίπου 4,4 φορές πάνω από την έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση των 120 mg/ημέρα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Λαουρυλοθειικό νάτριο  
Ποβιδόνη  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Στεατικό μαγνήσιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

#### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες και κυψέλες μονάδων δόσης

- Φύλλο μορφοποίησης από PVC/Aclar/PVC και κάλυμμα από φύλλο Χαρτιού/PET/Αλουμινίου.
- Φύλλο μορφοποίησης από PVC/Aclar/PVC και κάλυμμα από φύλλο Αλουμινίου.
- Φύλλο μορφοποίησης από OPA/Αλουμίνιο/PVC και κάλυμμα από φύλλο Χαρτιού/PET/Αλουμινίου.

##### Tolvaptan/Teva δισκία 15 mg + Tolvaptan/Teva δισκία 45 mg

14 δισκία σε 1 κυψέλη με 7 x 15 mg και 7 x 45 mg δισκία

28 δισκία σε 2 κυψέλες με 7 x 15 mg και 7 x 45 mg δισκία

56 δισκία σε 4 κυψέλες με 7 x 15 mg και 7 x 45 mg δισκία

56x1 δισκία σε 4 κυψέλες μονάδων δόσης με 7x1 15 mg και 7x1 45 mg δισκία

##### Tolvaptan/Teva δισκία 30 mg + Tolvaptan/Teva δισκία 60 mg

14 δισκία σε 1 κυψέλη με 7 x 30 mg και 7 x 60 mg δισκία

28 δισκία σε 2 κυψέλες με 7 x 30 mg και 7 x 60 mg δισκία

56 δισκία σε 4 κυψέλες με 7 x 30 mg και 7 x 60 mg δισκία

56x1 δισκία σε 4 κυψέλες μονάδων δόσης με 7x1 30 mg και 7x1 60 mg δισκία

##### Tolvaptan/Teva δισκία 30 mg + Tolvaptan/Teva δισκία 90 mg

14 δισκία σε 1 κυψέλη με 7 x 30 mg και 7 x 90 mg δισκία

28 δισκία σε 2 κυψέλες με 7 x 30 mg και 7 x 90 mg δισκία

56 δισκία σε 4 κυψέλες με 7 x 30 mg και 7 x 90 mg δισκία

56x1 δισκία σε 4 κυψέλες μονάδων δόσης με 7x1 30 mg και 7x1 90 mg δισκία

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Ολλανδία

### 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

57517/30-05-2023 (15 mg δισκία + 45 mg δισκία)

57518/30-05-2023 (30 mg δισκία + 60 mg δισκία)

57519/30-05-2023 (30 mg δισκία + 90 mg δισκία)

### 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Μαΐου 2023

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Μάιος 2023

### Τρόπος διάθεσης

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό νεφρολόγο και παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της αγωγής.

### Τιμές πώλησης

TOLVAPTAN/TEVA TAB 45MG/TAB BT X 56: 4 BLISTERS PVC/ACLAR/PVC FORMING FOIL AND LIDDING ALU FOIL ME 7 X 15 MG ΚΑΙ 7 X 45 MG ΔΙΣΚΙΑ

Τιμή παραγωγού: 652,73 €, Χονδρική τιμή: 662,52 €, Λιανική τιμή: 751,43 €

TOLVAPTAN/TEVA TAB 60MG/TAB BT X 56: 4 BLISTERS PVC/ACLAR/PVC FORMING FOIL AND LIDDING ALU FOIL ME 7 X 30 MG ΚΑΙ 7 X 60 MG ΔΙΣΚΙΑ

Τιμή παραγωγού: 652,73 €, Χονδρική τιμή: 662,52 €, Λιανική τιμή: 751,43 €

TOLVAPTAN/TEVA TAB 90MG/TAB BT X 56: 4 BLISTERS PVC/ACLAR/PVC FORMING FOIL AND LIDDING ALU FOIL ME 7 X 30 MG ΚΑΙ 7 X 90 MG ΔΙΣΚΙΑ

Τιμή παραγωγού: 652,73 €, Χονδρική τιμή: 662,52 €, Λιανική τιμή: 751,43 €

Σε περίπτωση έκδοσης νέου Δελτίου Τιμών Φαρμάκων, ισχύουν οι νεότερες τιμές.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και  
Αναφέρετε  
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για  
ΟΛΑ τα φάρμακα  
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

**MULTI-GR-NP-00019,01/2024**