CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolvaptan STADA, 15 mg, tabletki
Tolvaptan STADA, 30 mg, tabletki
Tolvaptan STADA, 15 mg + 45 mg, tabletki
Tolvaptan STADA, 30 mg + 60 mg, tabletki
Tolvaptan STADA, 30 mg + 90 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tolvaptan STADA, 15 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 15 mg tolwaptanu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka 15 mg zawiera około 38 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Tolvaptan STADA, 30 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 30 mg tolwaptanu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka 30 mg zawiera około 77 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Tolvaptan STADA, 45 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 45 mg tolwaptanu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka 45 mg zawiera około 115 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Tolvaptan STADA, 60 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 60 mg tolwaptanu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka 60 mg zawiera około 153 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Tolvaptan STADA, 90 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 90 mg tolwaptanu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka 90 mg zawiera około 230 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tolvaptan STADA, 15 mg, tabletki
Biała do białawej, trójkątna (oś podłużna: 6 mm, oś poprzeczna: 6 mm), z wytłoczonym napisem „C6” po jednej stronie.

Tolvaptan STADA, 30 mg, tabletki
Biała do białawej, okrągła (średnica: 8 mm), z wytłoczonym napisem „C7” po jednej stronie.

Tolvaptan STADA, 45 mg, tabletki
Biała do białawej, kwadratowa (długość boku 9 mm), z wytłoczonym napisem „C8” po jednej stronie.

Tolvaptan STADA, 60 mg, tabletki
Biała do białawej, beczułkowata (oś podłużna: 11 mm, oś poprzeczna: 7 mm), z wytłoczonym napisem „C9” po jednej stronie.

Tolvaptan STADA, 90 mg, tabletki
Biała do białawej, pięciokątna (oś podłużna: 11 mm, oś poprzeczna: 12 mm), z wytłoczonym napisem „C10” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tolvaptan STADA jest wskazany do stosowania w celu spowolnienia powstawania torbieli i progresji zaburzeń czynności nerek w autosomalnie dominującej postaci zwyrodnienia wielotorbielowatego nerek (ADPKD, ang. *autosomal dominant polycystic kidney disease*) u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium od 1. do 4. w momencie rozpoczęcia leczenia, którzy wykazują szybki postęp choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tolwaptanem musi być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w postępowaniu z ADPKD i w pełni świadomych zagrożeń związanych ze stosowaniem tolwaptanu (włącznie z toksycznym działaniem na wątrobę) oraz wymogów monitorowania (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Tolvaptan STADA należy podawać dwa razy na dobę w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg lub 90 mg + 30 mg. Dawkę poranną należy przyjąć co najmniej 30 minut przed śniadaniem. Drugą dawkę można przyjmować razem z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przy stosowaniu takich schematów dawek podzielonych dawka dobowa wynosi, odpowiednio, 60 mg, 90 mg lub 120 mg.

Dostosowanie dawki
Dawka początkowa wynosi 60 mg tolwaptanu na dobę stosowanego w schemacie dawek podzielonych 45 mg + 15 mg (45 mg po przebudzeniu i przed śniadaniem oraz 15 mg 8 godzin później). Tę dawkę początkową należy zwiększyć do 90 mg tolwaptanu (w schemacie dawek podzielonych 60 mg + 30 mg) na dobę, a następnie do docelowej dawki 120 mg tolwaptanu na dobę w schemacie podzielonym (90 mg + 30 mg), jeśli jest tolerowana, z zachowaniem co najmniej tygodniowych odstępów między kolejnymi zwiększeniami dawki. Dawkę należy zwiększać ostrożnie, aby nie dopuścić do złej tolerancji dużych dawek na skutek zbyt szybkiego zwiększania dawki leku. W zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta dawkę można zmniejszyć. Pacjenci powinni stosować tolwaptan w największej tolerowanej przez siebie dawce.

Celem dostosowania dawki jest możliwie całkowite i stałe zablokowanie aktywności wazopresyny wobec nerkowego receptora V2 z jednoczesnym zachowaniem akceptowalnej równowagi płynów (patrz punkt 4.4).

Zaleca się oznaczanie osmolalności moczu dla sprawdzania, czy aktywność wazopresyny jest właściwie hamowana. Należy rozważyć okresowe kontrolowanie osmolalności osocza lub stężenia sodu w surowicy (aby obliczyć osmolarność osocza) i (lub) masy ciała, w celu monitorowania ryzyka odwodnienia spowodowanego moczopędnym działaniem tolwaptanu w razie niewystarczającego spożycia wody przez pacjenta.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Tolvaptan STADA w stadium 5. przewlekłej choroby nerek, w związku z czym leczenie tolwaptanem należy przerwać, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do stadium 5. (patrz punkt 4.4).

Leczenie musi być wstrzymane w razie niemożności picia lub ograniczenia dostępu do wody (patrz punkt 4.4).

Nie wolno przyjmować tolwaptanu razem z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5). Należy pouczyć pacjentów o konieczności wypijania wystarczającej ilości wody lub innych napojów zawierających wodę (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A
W przypadku pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.5) dawki tolwaptanu należy zmniejszyć w następujący sposób:

Podzielona dawka dobowa tolwaptanu	Dawka zmniejszona (raz na dobę)
90 mg + 30 mg	30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)
60 mg + 30 mg	30 mg (dalsze zmniejszenie do 15 mg w razie złej tolerancji dawki 30 mg)
45 mg + 15 mg	15 mg

Dostosowanie dawki u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A
W przypadku pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP3A dawki tolwaptanu należy zmniejszyć w następujący sposób:

Podzielona dawka dobowa tolwaptanu	Zmniejszona dawka podzielona
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Jeśli pacjent nie toleruje takich zmniejszonych dawek tolwaptanu, można rozważyć dalsze zmniejszenie dawki.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Pacjenci w podeszłym wieku
Podeszły wiek nie ma wpływu na stężenie tolwaptanu w osoczu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tolwaptanu u pacjentów z ADPKD w wieku powyżej 55 lat (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek
Tolwaptan jest przeciwwskazany u pacjentów z bezmoczem (patrz punkt 4.3).

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań klinicznych obejmujących pacjentów ze wskaźnikami szybkości filtracji kłębuszkowej <10 mL/min ani pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tzn. szacunkową szybkością filtracji kłębuszkowej [eGFR] <20) ryzyko uszkodzenia wątroby może być zwiększone; pacjentów takich należy uważnie obserwować w kierunku objawów toksycznego działania na wątrobę. Dane dotyczące pacjentów z wczesnym stadium 4. PChN są bardziej ograniczone, niż w przypadku pacjentów z stadium 1., 2. lub 3. (patrz punkt 5.1). Dostępne są ograniczone dane w przypadku pacjentów w późnym 4. stadium PChN (eGFR <25 mL/min/1,73 m^2).

Brak dostępnych danych dla pacjentów w stadium 5. PChN. Należy przerwać leczenie tolwaptanem, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do stadium 5. PChN (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy dokładnie rozważyć korzyści i zagrożenia związane z leczeniem Tolvaptan STADA. Takich pacjentów należy prowadzić z zachowaniem szczególnej ostrożności i regularnie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Tolvaptan STADA jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia wykazywali zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i (lub) przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby spełniające kryteria przerwania leczenia tolwaptanem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tolwaptanu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania tolwaptanu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.
Tabletki należy połykać bez żucia i popić szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na benzoazepinę lub pochodne benzoazepiny (patrz punkt 4.4);
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i (lub) przedmiotowe lub podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby przed rozpoczęciem leczenia, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia tolwaptanem (patrz punkt 4.4);
- Anuria;
- Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej;
- Hipernatremia;
- Pacjenci, którzy nie odczuwają pragnienia lub nie są w stanie zareagować na pragnienie;
- Ciąża (patrz punkt 4.6);
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Idiosynkratyczne toksyczne działanie na wątrobę

Tolwaptan związany jest z idiosynkratycznym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginowej (AlAT i AspAT) we krwi, którym w rzadkich przypadkach towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej (BT, ang. *bilirubin-total*).

Po wprowadzeniu do obrotu, podczas stosowania tolwaptanu w leczeniu ADPKD zgłoszono ostrą niewydolność wątroby wymagającą przeszczepienia wątroby.

W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, uszkodzenia komórek wątroby (określane jako zwiększenie aktywności AlAT >3 × GGN) zaczęły ujawniać się 3 do 14 miesięcy po rozpoczęciu leczenia; takie zwiększenie aktywności było przemijające, a aktywność AlAT powracała do wartości <3 × GGN w ciągu 1 do 4

miesięcy. Chociaż te jednoczesne wzrosty aktywności były przemijające po szybkim przerwaniu leczenia tolwaptanem, wskazują jednak na możliwość poważnego uszkodzenia wątroby. Podobne zmiany obserwowane podczas stosowania innych produktów leczniczych związane są z ryzykiem nieodwracalnego i zagrażającego życiu uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8).

Lekarze przepisujący ten produkt muszą w pełni stosować się do wymaganych środków ostrożności wymienionych poniżej.

Aby zmniejszyć ryzyko poważnego i (lub) nieodwracalnego uszkodzenia wątroby wymagane jest wykonywanie badań krwi, w celu oznaczenia aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny, przed rozpoczęciem leczenia tolwaptanem, co miesiąc przez pierwsze 18 miesięcy leczenia, a następnie regularnie co 3 miesiące. Zaleca się jednoczesną obserwację w kierunku objawów mogących wskazywać na uszkodzenie wątroby (takich jak zmęczenie, jadłowstręt, nudności, dyskomfort w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, wymioty, gorączka, wysypka, świąd, ciemny kolor moczu lub żółtaczka).

Jeśli przed leczeniem pacjent ma nieprawidłowe wartości AlAT, AspAT lub TB, które spełniają kryteria przerwania na stałe leczenia (patrz niżej), stosowanie tolwaptanu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyjściowych wartości tych parametrów, ale poniżej poziomu wymagającego trwałego przerwania leczenia, leczenie może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad zagrożeniami; testy czynności wątroby należy przeprowadzać z większą częstością. Zaleca się konsultację hepatologa.

Przez pierwsze 18 miesięcy leczenia tolwaptan można przepisywać tylko pacjentom, u których lekarz stwierdził czynność wątroby uzasadniającą dalsze leczenie.

W momencie wystąpienia podmiotowych lub przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby lub stwierdzenia klinicznie istotnego nieprawidłowego zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT podczas leczenia, należy niezwłocznie przerwać podawanie tolwaptanu i powtórzyć jak najszybciej (optymalnie w ciągu od 48 godzin do 72 godzin) badania diagnostyczne obejmujące pomiary AlAT, AspAT, TB i fosfatazy alkalicznej (AP). Badania te należy powtarzać ze zwiększoną częstością do czasu stabilizacji lub ustąpienia danych objawów przedmiotowych/podmiotowych lub nieprawidłowości laboratoryjnych, w którym to momencie można wznowić leczenie tolwaptanem.

Aktualna praktyka kliniczna sugeruje wstrzymanie leczenia tolwaptanem w razie potwierdzenia utrzymującej się lub rosnącej aktywności aminotransferaz oraz całkowite odstawienie leczenia w razie znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz i (lub) utrzymywania się klinicznych objawów uszkodzenia wątroby.

Zalecane kryteria trwałego przerwania leczenia obejmują:
- aktywność AlAT lub AspAT > 8 × GGN
- aktywność AlAT lub AspAT > 5 × GGN przez ponad 2 tygodnie
- aktywność AlAT lub AspAT > 3 × GGN oraz (TB > 2 × GGN lub wartość INR > 1,5)
- aktywność AlAT lub AspAT > 3 × GGN łącznie z utrzymującymi się, wyżej wymienionymi objawami uszkodzenia wątroby.

Jeśli aktywności AlAT i AspAT utrzymują się poniżej 3-krotności GGN, można z zachowaniem ostrożności kontynuować leczenie tolwaptanem w takiej samej lub zmniejszonej dawce, często kontrolując stan pacjenta, gdyż wydaje się, że u części pacjentów aktywność aminotransferaz stabilizuje się w miarę kontynuacji leczenia.

Dostęp do wody

Tolwaptan może spowodować działania niepożądane związane z utratą wody, takie jak pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz (patrz punkt 4.8). W związku z tym pacjenci muszą mieć dostęp do wody (lub innych napojów zawierających wodę) i być w stanie pić wystarczające ilości tych napojów

(patrz punkt 4.2). Należy poinformować pacjentów, aby pili wodę lub inne napoje zawierające wodę przy pierwszych oznakach pragnienia, aby uniknąć nadmiernego pragnienia i odwodnienia.

Ponadto pacjent musi wypić od 1 do 2 szklanek płynu przed pójściem spać, niezależnie od odczuwanego pragnienia, i uzupełniać płyny w ciągu nocy po każdym epizodzie nykturii.

Odwodnienie

U pacjentów przyjmujących tolwaptan należy kontolować objętość wewnątrznaczyniową, gdyż leczenie tolwaptanem może prowadzić do ciężkiego odwodnienia stanowiącego czynnik ryzyka zaburzeń czynności nerek. Zaleca się uważną kontrolę masy ciała. Postępujące zmniejszanie się masy ciała może być wczesną oznaką postępującego odwodnienia. W razie stwierdzenia odwodnienia należy podjąć odpowiednie działania, które mogą obejmować konieczność przerwania leczenia tolwaptanem lub zmniejszenia jego dawki i zwiększenie podaży płynów. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobami upośledzającymi prawidłowe pobieranie płynów lub zwiększającymi ryzyko utraty wody, np. w razie wymiotów lub biegunki.

Utrudnienie odpływu moczu

Należy zapewnić odpływ moczu. U pacjentów z częściowym utrudnieniem odpływu moczu, na przykład z rozrostem gruczołu krokowego lub zaburzeniami mikcji, istnieje większe ryzyko wystąpienia ostrego zatrzymania moczu.

Równowaga wodno-elektrolitowa

U wszystkich pacjentów należy kontrolować zawartość wody i elektrolitów. Podawanie tolwaptanu powoduje obfite wydalenie wody z moczem i może spowodować odwodnienie oraz zwiększenie stężenia sodu w surowicy (patrz punkt 4.8); jest przeciwwskazane u pacjentów z hipernatremią (patrz punkt 4.3). W związku z tym przed leczeniem i po rozpoczęciu leczenia tolwaptanem należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy i zawartość elektrolitów, oraz obserwować pacjenta w kierunku objawów zaburzeń elektrolitowych (np. zawroty głowy, omdlenie, kołatanie serca, splątanie, osłabienie, niepewny chód, wygórowanie odruchów, napady padaczkowe, śpiączka) w celu kontroli ewentualnego odwodnienia.

Podczas długotrwałego leczenia zawartość elektrolitów należy oznaczać co najmniej co trzy miesiące.

Nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy

Przed rozpoczęciem leczenia tolwaptanem należy skorygować nieprawidłowe stężenie sodu w surowicy (hiponatremia lub hipernatremia).

Reakcja anafilaktyczna

W okresie po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie reakcji anafilaktycznej (w tym wstrząsu anafilaktycznego i uogólnionej wysypki) po podaniu tolwaptanu. Tego typu reakcje zdarzały się po pierwszym podaniu tolwaptanu. W trakcie leczenia pacjenci powinni pozostawać pod ścisła obserwacją. Pacjentom, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na benzoazepiny lub pochodne benzoazepiny (np. benazepryl, koniwaptan, mesylan fenoldopamu lub mirtazapinę), może zagrażać ryzyko reakcji nadwrażliwości na tolwaptan (patrz punkt 4.3).

W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej należy natychmiast przerwać podawanie tolwaptanu i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponieważ nadwrażliwość stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3) nie wolno nigdy wznawiać leczenia po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej.

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą z podwyższonym stężeniem glukozy (np. ponad 300 mg/dL) może wystąpić pseudohiponatremia. Taki stan należy wykluczyć przed leczeniem i podczas leczenia tolwaptanem.

Tolwaptan może powodować hiperglikemię (patrz punkt 4.8). W związku z tym należy zachować ostrożność podczas leczenia tolwaptanem pacjentów z cukrzycą. W szczególności dotyczy to pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2.

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego

Znanym efektem działania tolwaptanu jest zmniejszone wydalanie kwasu moczowego przez nerki. W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD, potencjalnie klinicznie istotne zwiększenie stężenia kwasu moczowego (ponad 10 mg/dL) stwierdzano częściej u pacjentów otrzymujących tolwaptan (6,2%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (1,7%). Działania niepożądane w postaci dny moczanowej zgłaszano częściej u pacjentów otrzymujących tolwaptan (28/961; 2,9%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (7/483; 1,4%). Ponadto w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, zaobserwowano zwiększone zużycie allopurynolu i innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczanowej. Wpływ na stężenie kwasu moczowego w surowicy przypisuje się odwracalnym zmianom hemodynamicznym w obrębie nerek występującym w reakcji na wpływ tolwaptanu na osmolalność moczu; działanie takie może być znaczące klinicznie. Jednakże przypadki zwiększenia stężenia kwasu moczowego i/lub dny moczanowej obserwowane w badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo nie były poważne i nie prowadziły do przerwania leczenia. Należy oznaczyć stężenie kwasu moczowego przed rozpoczęciem leczenia tolwaptanem oraz podczas leczenia, gdy będzie to wskazane w oparciu o obserwowane objawy.

Wpływ tolwaptanu na szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR)

W badaniach obejmujących pacjentów z ADPKD zaobserwowano przemijające zmniejszenie GFR na początku leczenia tolwaptanem.

Przewlekła choroba nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tolwaptanu u pacjentów w późnym 4. stadium PChN (eGFR< 25 mL/min/1,73 m^2). Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów w 5. stadium PChN. Należy przerwać leczenie tolwaptanem, jeśli nastąpi progresja niewydolności nerek do 5. stadium PChN.

Laktoza

Tolvaptan STADA zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę tolwaptanu

Inhibitory CYP3A
Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A

(np. amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, darunawir/rytonawir, diltiazem, erytromycyna, flukonazol, fosamprenawir, imatynib, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna) zwiększa narażenie na tolwaptan.

Jednoczesne podawanie tolwaptanu i ketokonazolu spowodowało 440% zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i 248% zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia tolwaptanu w osoczu (C_{max}).

Jednoczesne stosowanie tolwaptanu i flukonazolu, umiarkowanego inhibitora CYP3A, powodowało zwiększenie wartości AUC i C_{max} tolwaptanu o, odpowiednio, 200% i 80%.

Jednoczesne podawanie tolwaptanu z sokiem grejpfrutowym, umiarkowanym lub silnym inhibitorem CYP3A, spowodowało dwukrotne zwiększenie maksymalnego stężenia tolwaptanu (C_{max}).

Zaleca się zmniejszenie dawki tolwaptanu u pacjentów przyjmujących umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A (patrz punkt 4.2). Pacjenci przyjmujący umiarkowane lub silne inhibitory CYP3A muszą być leczeni z ostrożnością, zwłaszcza jeśli przyjmują takie inhibitory częściej niż raz na dobę.

Induktory CYP3A
Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych będących silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyna) zmniejsza narażenie na tolwaptan i jego skuteczność. Jednoczesne podawanie tolwaptanu z ryfampicyną zmniejsza Cmax i AUC tolwaptanu o około 85%. W związku z tym należy unikać jednoczesnego podawania tolwaptanu z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, fenytoina, karbamazepina, ziele dziurawca).

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy
Nie ma danych z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania tolwaptanu i hipertonicznego roztworu chlorku sodu, doustnych produktów zawierających sód oraz produktów leczniczych, które zwiększają stężenie sodu w surowicy. Produkty lecznicze o dużej zawartości sodu, takie jak musujące produkty przeciwbólowe i niektóre produkty zawierające sód stosowane w leczeniu niestrawności, mogą również zwiększać stężenie sodu w surowicy. Jednoczesne stosowanie tolwaptanu z produktami leczniczymi zwiększającymi stężenie sodu w surowicy może zwiększać ryzyko wystąpienia hipernatremii (patrz punkt 4.4) i w związku z tym nie jest zalecane.

Leki moczopędne
Nie badano intensywnie stosowania tolwaptanu w skojarzeniu z lekami moczopędnymi u pacjentów z ADPKD. Nie wydaje się, aby występowało działanie synergistyczne lub addytywne przy jednoczesnym stosowaniu tolwaptanu z diuretykami pętlowymi i tiazydowymi, jednak każda z tych klas leków może prowadzić do silnego odwodnienia, które stanowi czynnik ryzyka zaburzenia czynności nerek. W razie stwierdzenia odwodnienia lub zaburzeń czynności nerek należy podjąć odpowiednie działanie, które może obejmować konieczność przerwania stosowania lub zmniejszenia dawek tolwaptanu i (lub) leków moczopędnych oraz zwiększenie podaży płynów. Należy też ocenić inne możliwe przyczyny odwodnienia lub zaburzeń czynności nerek i podjąć odpowiednie działania.

Wpływ tolwaptanu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Substraty CYP3A
U zdrowych osób tolwaptan, substrat CYP3A, nie wywierał żadnego wpływu na stężenie w osoczu innych substratów CYP3A (np. warfaryny lub amiodaronu). Tolwaptan zwiększał 1,3 – 1,5-krotnie stężenie lowastatyny w osoczu. Nawet jeśli takie zwiększenie nie ma znaczenia klinicznego, to jednak wskazuje, że tolwaptan może potencjalnie zwiększać narażenie na substraty CYP3A4.

Substraty transporterów
Substraty glikoproteiny P: Badania *in vitro* wskazują, że tolwaptan jest substratem i konkurencyjnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym były zwiększone (1,3-krotne zwiększenie maksymalnego obserwowanego stężenia w osoczu [C_{max}] i 1,2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu [AUCτ]) po

jednoczesnym podawaniu z wielokrotnymi dawkami 60 mg tolwaptanu raz na dobę. W związku z tym pacjenci otrzymujący digoksynę lub inne substraty P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (np. dabigatran), jeśli stosują tolwaptan, muszą być leczeni z ostrożnością i oceniani pod kątem nasilenia działania tych produktów leczniczych.

OATP1B1/OAT3/BCRP i OCT1: Badania *in vitro* wykazały, że tolwaptan lub jego metabolit związany z kwasem oksomasłowym mogą hamować transportery OATP1B1, OAT3, BCRP i OCT1. Jednoczesne podawanie tolwaptanu (90 mg) z rozuwastatyną (5 mg), substratem BCRP, zwiększało wartości C_{max} i AUC_t rozuwastatyny o, odpowiednio, 54% i 69%. Jeśli substraty BCRP (np. sulfasalazyna) są podawane jednocześnie z tolwaptanem, pacjentów należy leczyć ostrożnie i oceniać pod kątem nasilenia działania tych produktów leczniczych.
Podawanie rozuwastatyny (substrat OATP1B1) lub furosemidu (substrat OAT3) zdrowym ochotnikom z podwyższonym stężeniem metabolitu kwasu oksomasłowego w osoczu (inhibitor OATP1B1 i OAT3) nie miało istotnego znaczenia dla farmakokinetyki rozuwastatyny ani furosemidu. Statyny, powszechnie stosowane w badaniu głównym III fazy tolwaptanu (np. rozuwastatyna i pitawastatyna), są substratami OATP1B1 lub OATP1B3, jednak w III fazie głównego badania stosowania tolwaptanu w leczeniu ADPKD nie zaobserwowano różnicy w profilu zdarzeń niepożądanych.
Jeśli substraty OCT1 (np. metformina) są podawane jednocześnie z tolwaptanem, pacjentów należy leczyć ostrożnie i oceniać pod kątem nasilenia działania tych produktów leczniczych.

Moczopędne produkty lecznicze lub przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze o mechanizmie działania innym niż moczopędny
W badaniach obejmujących ADPKD nie mierzono standardowo ciśnienia krwi w pozycji stojącej. W związku z tym nie można wykluczyć ryzyka niedociśnienia ortostatycznego/posturalnego spowodowanego interakcją farmakodynamiczną z tolwaptanem.

Jednoczesne podawanie z analogami wazopresyny
Oprócz działania na nerki powodującego utratę wody, tolwaptan może blokować naczyniowe receptory V2 wazopresyny uczestniczące w uwalnianiu czynników krzepnięcia (np. czynnika von Willebranda) z komórek śródbłonka. Dlatego działanie analogów wazopresyny, takich jak desmopresyna, może być osłabione u pacjentów stosujących je w celu zapobiegania lub ograniczania krwawienia i jednocześnie przyjmujących tolwaptan. Nie zaleca się podawania tolwaptanu razem z analogami wazopresyny.

Palenie tytoniu i spożywanie alkoholu
W wywiadzie z badań obejmujących pacjentów z ADPKD dane dotyczące palenia tytoniu lub spożywania alkoholu są zbyt ograniczone, aby ocenić ewentualny wpływ tych używek na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tolwaptanu w leczeniu ADPKD.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tolwaptanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania tolwaptanu u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Tolvaptan STADA jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tolwaptan przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały przenikanie tolwaptanu do mleka samic. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i dzieci. Tolvaptan STADA jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tolvaptan STADA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn należy wziąć pod uwagę ryzyko sporadycznych zawrotów głowy, astenii lub zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do przewidywanych ze względu na farmakodynamikę i najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należy pragnienie, wielomocz, nykturia i częstomocz, występujące u, odpowiednio, u około 55%, 38%, 29% i 23% pacjentów. Ponadto tolwaptan związany jest z idiosynkratycznym zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT; 4,4%) i asparaginianowej (AspAT; 3,1%) we krwi, której w rzadkich przypadkach towarzyszy zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej (TB; 0,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem tolwaptanem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów i częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można określić częstości działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń. Z tego względu częstość występowania takich działań niepożądanych określono jako „nieznana”.

	Bardzo często	**Często**	**Niezbyt często**	**Nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego				wstrząs anafilaktyczny, uogólniona wysypka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	polidypsja	odwodnienie, hipernatremia, zmniejszenie łaknienia, hiperurykemia, hiperglikemia, dna moczanowa		
Zaburzenia psychiczne		bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	zaburzenia smaku, omdlenia		

Zaburzenia serca		kołatanie serca		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, suchość w jamie ustnej	ból brzucha, wzdęcie jamy brzusznej, zaparcie, niestrawność, choroba refluksowa przełyku		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zaburzenia czynności wątroby		ostra niewydolność wątroby[1]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		suchość skóry, wysypka, świąd, pokrzywka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów, skurcze mięśni, ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nykturia, częstomocz, wielomocz			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, pragnienie	astenia		
Badania diagnostyczne		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała	zwiększenie stężenia bilirubiny	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi

[1] przypadek obserwowany po wprowadzeniu do obrotu, tolwaptan stosowano w leczeniu ADPKD. Konieczny był przeszczep wątroby.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wyniki badań laboratoryjnych
W badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo obejmującym pacjentów z ADPKD zwiększenie aktywności AlAT (>3 × górna granica normy [GGN]) zaobserwowano u 4,4% (42/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 1,0% (5/484) pacjentów otrzymujących placebo, natomiast zwiększenie aktywności AspAT (>3 × GGN) zaobserwowano u 3,1% (30/958) pacjentów otrzymujących tolwaptan i u 0,8% (4/484) pacjentów otrzymujących placebo. U dwóch (2/957; 0,2%) z tych pacjentów leczonych tolwaptanem i dodatkowo u trzeciego

pacjenta z rozszerzonego badania otwartego stwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (>3 × GGN) z jednoczesnym zwiększeniem stężenia TB (>2 × GGN).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zdrowych ochotników jednorazowe dawki doustne do 480 mg (czterokrotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej) i wielokrotne dawki wynoszące do 300 mg na dobę podawane przez 5 dni były dobrze tolerowane. Nie ma swoistej odtrutki na zatrucie tolwaptanem. Można przewidywać, że przedmiotowe i podmiotowe objawy ostrego przedawkowania będą objawami nasilonego działania farmakologicznego, tj.: zwiększenie stężenia sodu w surowicy, wielomocz, pragnienie i odwodnienia/hipowolemia.

Nie obserwowano zgonów u szczurów i psów po podaniu pojedynczych doustnych dawek 2 000 mg/kg (maksymalna możliwa dawka). Pojedyncza dawka doustna 2 000 mg/kg była dawką śmiertelną u myszy, a objawy toksycznego działania u myszy obejmowały zmniejszenie aktywności lokomotorycznej, chwiejny chód, drżenie i hipotermię.

U pacjentów z podejrzeniem przedawkowania tolwaptanu zaleca się ocenę parametrów czynności życiowych, stężenia elektrolitów, EKG oraz stanu nawodnienia. Do czasu ustąpienia wydalania wolnej wody z moczem należy kontynuować odpowiednie uzupełnianie płynów i (lub) elektrolitów. Dializa może być nieskuteczna w eliminacji tolwaptanu z organizmu z powodu dużego powinowactwa do wiązania z białkami osocza u człowieka (> 98%).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki diuretyczne, antagonisty wazopresyny, kod ATC: C03XA01.

Mechanizm działania

Tolwaptan jest antagonistą wazopresyny, który swoiście blokuje wiązanie wazopresyny argininowej (AVP) z receptorami V2 w dystalnym odcinku nefronu. Powinowactwo tolwaptanu do receptorów V2 u człowieka jest 1,8-krotnie większe niż naturalnej AVP.

Działanie farmakodynamiczne

Farmakodynamiczne działanie tolwaptanu zostało określone u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z ADPKD w stadiach przewlekłej choroby nerek od 1. do 4. Wpływ na eliminację wolnej wody oraz objętość moczu był wyraźny we wszystkich stadiach przewlekłej choroby nerek z mniejszym bezwzględnym efektem działania w późniejszych stadiach, co zgodne jest z malejąca liczbą w pełni

sprawnych nefronów. Szybkie zmniejszenia średniej całkowitej objętości nerek zaobserwowano także po 3 tygodniach leczenia we wszystkich stadiach przewlekłej choroby nerek (PChN), od −4,6% w stadium 1. PChN do −1,9% w stadium 4.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Kliniczny program opracowywania tolwaptanu w postaci tabletek do leczenia ADPKD koncentruje się na pojedynczym głównym międzynarodowym badaniu fazy III z randomizacją i kontrolą placebo, w którym u 1 445 dorosłych pacjentów z ADPKD porównywano długookresowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność doustnego tolwaptanu stosowanego w schemacie dawek podzielonych (dostosowywanych w zakresie od 60 mg/dobę od 120 mg/dobę) z placebo.

Łącznie na całym świecie ukończono 14 badań klinicznych dotyczących tolwaptanu stosowanego we wskazaniu ADPKD, w tym 8 badań w USA, 1 w Holandii, 3 w Japonii, 1 w Korei oraz główne międzynarodowe badanie fazy III.

Do głównego badania fazy III (TEMPO 3:4, 156-04-251) włączono pacjentów w 129 ośrodkach w obu Amerykach, Japonii, Europie i innych krajach. Zasadniczym celem tego badania była ocena długookresowej skuteczności tolwaptanu w leczeniu ADPKD na podstawie zmiany (%) całkowitej objętości nerek (TKV, ang. *total kidney volume*) (znormalizowanej jako wartość procentowa; %) u pacjentów leczonych tolwaptanem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu tym łącznie 1 445 dorosłych pacjentów (w wieku od 18 lat do 50 lat) z potwierdzoną szybko postępującą, wczesną postacią ADPKD (spełniającą zmodyfikowane kryteria Ravine'a, o TKV ≥ 750 mL i szacowanym klirensie kreatyniny ≥ 60 mL/min) zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do przyjmowania tolwaptanu lub placebo. Pacjenci byli leczeni przez okres do 3 lat.

Grupy otrzymujące tolwaptan (N = 961) i placebo (N = 484) były dobrze dobrane względem płci, a średni wiek pacjenta wynosił 39 lat. Kryteria włączenia wskazywały pacjentów z wyjściowo potwierdzoną wczesną progresją choroby. Wyjściowo, przeciętna szacowana szybkość przesączania kłębuszkowego (eGFR) u pacjentów wynosiła 82 mL/min/1,73 m^2 (wg wzoru Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI), przy czym u 79% pacjentów występowało nadciśnienie a średnia całkowita objętość nerek (TKV) wynosiła 1 692 mL (wartość skorygowana względem wzrostu: 972 mL/m). U około 35% pacjentów stwierdzano PChN w stadium 1., u 48% w stadium 2. PChN, a u 17% - w stadium 3. (na podstawie eGFR wg wzoru CKD-EPI). Kryteria te umożliwiały poszerzenie badanej populacji o pacjentów z szybką progresją choroby, jednakże analizy podgrup oparte na kryteriach stratyfikacji (wiek, TKV, GFR, albuminuria, nadciśnienie) wskazały, że obecność takich czynników ryzyka w młodszym wieku prognozuje szybszy rozwój choroby.

Uzyskane wyniki dotyczące pierwszorzędowych punktów końcowych, wielkości zmiany TKV u pacjentów zrandomizowanych do leczenia tolwaptanem (znormalizowanej do wartości procentowej, %), w porównaniu do zmiany uzyskanej u pacjentów otrzymujących placebo, były wysoce istotne statystycznie. Wskaźnik zwiększenia TKV w ciągu 3 lat był istotnie mniejszy u pacjentów leczonych tolwaptanem niż u pacjentów otrzymujących placebo: odpowiednio, 2,80% na rok w porównaniu do 5,51% na rok (stosunek średnich geometrycznych 0,974; 95% CI 0,969 do 0,980; p < 0,0001).

Założone drugorzędowe punkty końcowe były testowane sekwencyjnie. Kluczowy, drugorzędowy złożony punkt końcowy (progresja ADPKD) stanowił czas do wystąpienia następujących zdarzeń związanych z progresją kliniczną:

1) Pogorszenie czynności nerek (zdefiniowane jako utrzymujące się [powtarzające się przez co najmniej 2 tygodnie] 25% zmniejszenie odwrotności stężenia kreatyniny w surowicy w okresie leczenia [od zakończenia dostosowywania dawki do ostatniej wizyty w trakcie stosowania produktu leczniczego]);
2) Istotny klinicznie ból nerek (zdefiniowany jako konieczność wydania zwolnienia lekarskiego, zastosowania leków przeciwbólowych ostatniego rzutu, narkotycznych leków przeciwbólowych oraz interwencji radiologicznej lub chirurgicznej mającej na celu leczenie bólu nocyceptywnego);
3) Nasilenie nadciśnienia tętniczego;

4) Nasilenie albuminurii.

Względny wskaźnik zdarzeń związanych z ADPKD zmniejszył się o 13,5% u pacjentów leczonych tolwaptanem (hazard względny [HR, ang. *hazard ratio*] 0,87; 95% CI 0,78 do 0,97; p = 0,0095).

Wyniki dotyczące kluczowego drugorzędowego złożonego punktu końcowego przypisywane są głównie wpływowi na pogarszającą się czynność nerek i istotny klinicznie ból nerek. Zdarzenia związane z czynnością nerek były o 61,4% mniej prawdopodobne w grupie otrzymującej tolwaptan w porównaniu do grupy placebo (hazard względny [HR] 0,39; 95% CI 0,26 do 0,57; nominalna wartość p < 0,0001), natomiast zdarzenia związane z bólem nerek były o 35,8% mniej prawdopodobne w grupie otrzymującej tolwaptan w porównaniu do grupy placebo (hazard względny [HR] 0,64; 95% CI 0,47 do 0,89; nominalna wartość p = 0,007). Nie zaobserwowano natomiast wpływu tolwaptanu na progresję nadciśnienia tętniczego ani albuminurii.

TEMPO 4:4 jest otwartym badaniem dodatkowym, w którym uczestniczyło 871 uczestników, którzy ukończyli wcześniej badanie TEMPO 3:4, ze 106 ośrodków w 13 krajach. W tym badaniu oceniano wpływ tolwaptanu na bezpieczeństwo stosowania, całkowitą objętość nerek (TKV) i eGFR u uczestników otrzymujących substancję czynną przez 5 lat (wczesne leczenie), w porównaniu do wpływu u uczestników otrzymujących placebo przez 3 lata, a następnie włączonych do grupy otrzymującej substancję czynną przez 2 lata (opóźnione leczenie).

Główny punkt końcowy TKV nie wykazał różnicy w zakresie zmiany (−1,7%) w ciągu 5-letniego okresu leczenia pomiędzy uczestnikami otrzymującymi wczesne i opóźnione leczenie na wstępnie określonym poziomie progowym istotności statystycznej (p = 0,3580). Trajektoria wzrostu TKV w obu grupach była spowolniona, względem placebo w pierwszych 3 latach, sugerując, że zarówno uczestnicy otrzymujący wczesne, jak i późne leczenie tolwaptanem, odnieśli korzyść na podobnym poziomie.

Drugorzędowy punkt końcowy badający utrzymywanie się pozytywnego wpływu na czynność nerek wskazał, że utrzymanie eGFR obserwowanego pod koniec zasadniczego badania TEMPO 3:4 (3,01 do 3,34 mL/min/1,73 m^2 pc. podczas wizyty kontrolnej 1 i 2) może być zachowane podczas leczenia w ramach otwartego badania. Ta różnica utrzymywała się we wstępnie określonej analizie modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (Mixed effect Model Repeat Measurement, MMRM) (3,15 mL/min/1,73 m^2 pc., 95% CI od 1,462 do 4,836, p = 0,0003) oraz w analizach czułości, w których wyjściowe dane eGFR przenoszono dalej (2,64 mL/min/1,73 m^2 pc., 95% CI od 0,672 do 4,603, p = 0,0086). Dane te wskazują, że tolwaptan może spowalniać pogorszenie czynności nerek oraz że takie korzyści utrzymują się przez czas trwania leczenia.

Obecnie nie są dostępne dane dotyczące dłuższego okresu stosowania, aby wykazać, czy długotrwałe leczenie tolwaptanem nadal spowalnia tempo pogarszania się czynności nerek i wpływa na wynik leczenia klinicznego ADPKD, włącznie z opóźnieniem wystąpienia schyłkowej fazy choroby nerek.

U większości pacjentów włączonych do otwartego badania dodatkowego (TEMPO 4:4) przeprowadzono genotypowanie genów PKD1 i PKD2, ale wyniki nie są jeszcze znane.

Po dodaniu kolejnych 2 lat leczenia tolwaptanem, co dało łącznie 5-letni okres leczenia tolwaptanem, nie stwierdzono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

W międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy typu withdrawal o numerze 156-13-210, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tolwaptanu (w dawce od 45 mg/dobę do 120 mg/dobę) do placebo u pacjentów, którzy tolerowali tolwaptan podczas pięciotygodniowego okresu dobierania dawki i okresu początkowego nim leczenia. W badaniu zastosowano losowy schemat wycofania, aby dodać pacjentów, którzy byli w stanie tolerować tolwaptan w pięciotygodniowym okresie przed randomizacją prowadzonym metodą pojedynczo ślepej próby, składającym się z 2-tygodniowego okresu dobierania dawki i 3-tygodniowego okresu

początkowego. Schemat badania wykorzystano aby zminimalizować wpływ wcześniejszego przerwania udziału i braku danych na temat punktów końcowych badania.

Łącznie 1370 pacjentów (w wieku od 18 lat do 65 lat) z PChN z wartością eGFR od 25 do 65 mL/min/1,73 m^2, u osób w wieku poniżej 56 lat, lub z wartością eGFR od 25 do 44 mL/min/1,73 m^2 oraz ze zmniejszeniem wartości eGFR o >2,0 mL/min/1,73 m^2/rok, jeśli byli w wieku od 56 lat do 65 lat, zrandomizowano do grupy otrzymującej tolwaptan (n = 683) lub do grupy otrzymującej placebo (n = 687) i leczono przez okres 12 miesięcy.

U zrandomizowanych pacjentów wyjściowa średnia eGFR wynosiła 41 mL/min/1,73 m^2 (CKD-EPI), a historyczna wartość całkowitej objętości nerek (TKV), dostępna u 318 (23%) uczestników, wynosiła średnio 2026 mL. U około 5%, 75% i 20% uczestników wartość eGFR wynosiła odpowiednio 60 mL/min/1,73 m^2 lub powyżej (PChN w 2. stadium) lub mniej niż 60 i ponad 30 mL/min/1,73 m^2 (PChN w 3. stadium) lub mniej niż 30, ale powyżej 15 mL/min/1,73 m^2 (PChN w 4. stadium). Stadium 3. PChN można dodatkowo podzielić na stadium 3a 30%, (eGFR 45 ml/min/1,73 m^2 do poniżej 60 ml/min/1,73 m^2) i stadium 3b 45%, (eGFR w granicach od 30 do 45 mL/min/1,73 m^2).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana eGFR od poziomu wyjściowego przed rozpoczęciem leczenia do oceny po leczeniu. U pacjentów leczonych tolwaptanem zmniejszenie wartości eGFR było znacząco mniejsze niż u pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,0001$). Różnica w zakresie zmiany eGFR podczas leczenia obserwowana w tym badaniu wynosi 1,27 mL/min/1,73 m^2, co stanowi zmniejszenie o 35% wartości średniej różnicy LS wartości eGFR o −2,34 mL/min/1,73 m^2 w grupie tolwaptanu względem −3,61 mL/min/1,73 m^2 w grupie placebo w ciągu jednego roku. Głównym drugorzędowym punktem końcowym było porównanie skuteczności leczenia tolwaptanem w porównaniu do leczenia placebo dotyczące zmniejszenia pogorszenia rocznego spadku eGFR we wszystkich zmierzonych punktach czasowych podczas badania. Te dane wykazują również znaczną korzyść wynikającą ze stosowania tolwaptanu w porównaniu do placebo ($p < 0,0001$).

Analiza w podgrupach pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych zgodnie ze stadiami przewlekłej choroby nerek (PChN) potwierdziła podobne, spójne działanie leku w porównaniu do placebo u pacjentów z wyjściowo 2., 3. a, 3.b i wczesnym 4. stadium choroby (eGFR od 25 do 29 mL/min/1,73 m^2).

Z góry określona analiza w podgrupach wskazuje, że tolwaptan wywierał mniejsze działanie u pacjentów w wieku powyżej 55 lat, tj. w małej podgrupie pacjentów ze znacznie wolniejszym tempem zmniejszania eGFR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego tolwaptan w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wielotorbielowatości nerek (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym tolwaptan jest szybko wchłaniany, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po około 2 godzinach po podaniu. Bezwzględna biodostępność tolwaptanu wynosi około 56%. Podanie tolwaptanu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu zwiększyło maksymalne stężenie tolwaptanu blisko dwukrotnie, jednakże wartość AUC pozostała niezmieniona. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, jednak dawkę poranną należy przyjmować na czczo, aby zminimalizować zbędne ryzyko zwiększenia maksymalnego narażenia (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ≥ 300 mg maksymalne stężenie w osoczu osiąga poziom stabilny, prawdopodobnie w związku z nasyceniem wchłaniania. Tolwaptan wiąże się odwracalnie (98%) z białkami osocza.

Metabolizm

Tolwaptan jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, praktycznie wyłącznie przez CYP3A. Tolwaptan jest słabym substratem CYP3A4 i nie wydaje się, aby miał jakąkolwiek aktywność hamującą. W badaniach in vitro wykazano, że tolwaptan nie ma aktywności hamującej CYP3A. W osoczu, moczu i stolcu zidentyfikowano 14 metabolitów, z których wszystkie, poza jednym, są także metabolizowane przez CYP3A. Tylko metabolit związany z kwasem oksomasłowym odpowiada za więcej niż 10% łącznej radioaktywności osocza; wszystkie inne występują w stężeniu niższym niż stężenie tolwaptanu. Metabolity tolwaptanu nie przyczyniają się do farmakologicznego działania tolwaptanu lub mają nieznaczny w nim udział; wszystkie metabolity nie wykazują też żadnego lub tylko słabe (w porównaniu z tolwaptanem) działanie antagonistyczne wobec receptorów V2 u człowieka. Końcowy okres półtrwania wynosi około 8 godzin, a stężenie tolwaptanu w stanie stacjonarnym jest osiągane po podaniu pierwszej dawki.

Eliminacja

Mniej niż 1% substancji czynnej jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. W badaniach z użyciem znakowanego radioaktywnie tolwaptanu 40% dawki promieniowania odzyskano z moczu, a 59% ze stolca, w którym niezmieniony tolwaptan odpowiadał za około 32% dawki promieniowania. Tolwaptan stanowi tylko niewielką część radioaktywności osocza (3%).

Liniowość lub nieliniowość

Po jednorazowym podaniu dawki doustnej wartości Cmax wykazują wzrost mniej niż proporcjonalny do dawki w zakresie od 30 mg do 240 mg, a następnie poziom plateau przy dawkach od 240 mg do 480 mg, natomiast wartość AUC rośnie liniowo.

Po wielokrotnym podawaniu dawki 300 mg raz na dobę narażenie na tolwaptan było tylko 6,4-krotnie większe w porównaniu do dawki 30 mg. W schematach dawek podzielonych 30 mg/dobę, 60 mg/dobę i 120 mg/dobę u pacjentów z ADPKD, narażenie na tolwaptan (AUC) rośnie liniowo.

Farmakokinetyka w populacjach szczególnych

Wiek
Wiek nie wpływa istotnie na klirens tolwaptanu.

Zaburzenia czynności wątroby
Wpływ łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę tolwaptanu badano u 87 pacjentów z chorobami wątroby o różnej etiologii. Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian klirensu dla zakresu dawek od 5 mg do 60 mg. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z obrzękiem pochodzenia wątrobowego wartość AUC tolwaptanu u pacjentów z ciężkim (klasa C w skali Childa-Pugha) i łagodnym lub umiarkowanym (klasy A i B w skali Childa-Pugha) zaburzeniem czynności wątroby była 3,1-krotnie i 2,3-krotnie większa niż u zdrowych uczestników.

Zaburzenia czynności nerek
W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z ADPKD, stężenie tolwaptanu było zwiększone, w porównaniu do zdrowych osób, gdy czynność nerek uległa pogorszeniu do wartości eGFR poniżej

60 mL/min/1,73 m^2. Zmniejszenie $eGFR_{(wg\ wz.\ CKD\text{-}EPI)}$ z 72,2 do 9,79 (mL/min/1,73 m^2) związane było z 32% zmniejszeniem klirensu całkowitego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.
Obserwowano działanie teratogenne u królików otrzymujących 1 000 mg/kg/dobę (2,6-krotność narażenia w przypadku maksymalnej dawki zalecanej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę). Nie obserwowano działania teratogennego u królików po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę (1,2-krotność narażenia w przypadku maksymalnej dawki zalecanej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę). W badaniach w okresie okołoporodowym i pourodzeniowym u szczurów obserwowano opóźnione kostnienie i zmniejszenie masy urodzeniowej po podaniu dużych dawek 1 000 mg/kg/dobę.

Dwa badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały wpływ na pokolenie rodzicielskie (zmniejszone przyjmowanie pożywienia i zmniejszony przyrost masy ciała, ślinotok), jednakże tolwaptan nie miał wpływu na sprawność reprodukcyjną samców ani nie wywarł żadnego wpływu na płody. W obu badaniach zaobserwowano nieprawidłowe cykle rujowe u samic.
Dawka niewywołująca obserwowalnych działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do rozrodczości u samic (100 mg/kg/dobę) stanowiła około 4,4-krotność narażenia w przypadku zalecanej dawki maksymalnej dla człowieka, tzn. 120 mg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)
Powidon (K29/32)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

15 mg, tabletki: 3 lata
30 mg, tabletki: 3 lata
45 mg, tabletki: 3 lata
60 mg, tabletki: 3 lata
90 mg, tabletki: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

<u>Tolvaptan STADA, 15 mg, tabletki</u>

7 lub 28 tabletek w blistrze z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku.

7 x 1 lub 28 x 1 tabletek w perforowanym, jednodawkowym blistrze z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku.

Tolvaptan STADA, 30 mg, tabletki

7 lub 28 tabletek w blistrze z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku.
7 x 1 lub 28 x 1 tabletek w perforowanym, jednodawkowym blistrze z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku.

Tolvaptan STADA, 15 mg, tabletki + Tolvaptan STADA, 45 mg, tabletki

14 tabletek w 1 blistrze z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, w tekturowym pudełku, zawierającym 7 tabletek o mocy 15 mg i 7 tabletek o mocy 45 mg.
28 tabletek w 2 blistrach z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, w tekturowym pudełku, zawierających po 7 tabletek o mocy 15 mg i 7 tabletek o mocy 45 mg.
56 tabletek w 4 blistrach z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, w tekturowym pudełku, zawierających po 7 tabletek o mocy 15 mg i 7 tabletek o mocy 45 mg.

Tolvaptan STADA, 30 mg, tabletki + Tolvaptan STADA, 60 mg, tabletki

14 tabletek w 1 blistrze z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, w tekturowym pudełku, zawierającym 7 tabletek o mocy 30 mg i 7 tabletek o mocy 60 mg.
28 tabletek w 2 blistrach z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, w tekturowym pudełku, zawierających po 7 tabletek o mocy 30 mg i 7 tabletek o mocy 60 mg.
56 tabletek w 4 blistrach z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, w tekturowym pudełku, zawierających po 7 tabletek o mocy 30 mg i 7 tabletek o mocy 60 mg.

Tolvaptan STADA, 30 mg, tabletki + Tolvaptan STADA, 90 mg, tabletki

14 tabletek w 1 blistrze z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, w tekturowym pudełku, zawierającym 7 tabletek o mocy 30 mg i 7 tabletek o mocy 90 mg.
28 tabletek w 2 blistrach z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, w tekturowym pudełku, zawierających po 7 tabletek o mocy 30 mg i 7 tabletek o mocy 90 mg.
56 tabletek w 4 blistrach z folii Aluminium/PVC/Aluminium/OPA, w tekturowym pudełku, zawierających po 7 tabletek o mocy 30 mg i 7 tabletek o mocy 90 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tolvaptan STADA, 15 mg, tabletki:

Tolvaptan STADA, 30 mg, tabletki:
Tolvaptan STADA, 15 mg, tabletki + Tolvaptan STADA, 45 mg, tabletki:
Tolvaptan STADA, 30 mg, tabletki + Tolvaptan STADA, 60 mg, tabletki:
Tolvaptan STADA, 30 mg, tabletki + Tolvaptan STADA, 90 mg, tabletki:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO