

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolvaptan Sandoz 15 mg, tabletten
Tolvaptan Sandoz 30 mg, tabletten
Tolvaptan Sandoz 15 mg + 45 mg, tabletten
Tolvaptan Sandoz 30 mg + 60 mg, tabletten
Tolvaptan Sandoz 30 mg + 90 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tolvaptan Sandoz 15 mg, tabletten

Elke tablet bevat 15 mg tolvaptan.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet van 15 mg bevat ongeveer 38 mg lactose (als monohydraat).

Tolvaptan Sandoz 30 mg, tabletten

Elke tablet bevat 30 mg tolvaptan.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet van 30 mg bevat ongeveer 77 mg lactose (als monohydraat).

Tolvaptan Sandoz 45 mg, tabletten

Elke tablet bevat 45 mg tolvaptan.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet van 45 mg bevat ongeveer 115 mg lactose (als monohydraat).

Tolvaptan Sandoz 60 mg, tabletten

Elke tablet bevat 60 mg tolvaptan.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet van 60 mg bevat ongeveer 153 mg lactose (als monohydraat).

Tolvaptan Sandoz 90 mg, tabletten

Elke tablet bevat 90 mg tolvaptan.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet van 90 mg bevat ongeveer 230 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Tolvaptan Sandoz 15 mg, tabletten

Wit tot gebroken wit, driehoekig (grootste as: 6 mm, kleinste as: 6 mm), met aan één zijde de inscriptie "C6".

Tolvaptan Sandoz 30 mg, tabletten

Wit tot gebroken wit, rond (diameter: 8 mm), met aan één zijde de inscriptie "C7".

Tolvaptan Sandoz 45 mg, tabletten

Wit tot gebroken wit, vierkant (9 mm × 9 mm), met aan één zijde de inscriptie "C8".

Tolvaptan Sandoz 60 mg, tabletten

Wit tot gebroken wit, aangepast rechthoekig (grootste as 11 mm; kleinste as 7 mm), licht convex, met aan één zijde de inscriptie "C9".

Tolvaptan Sandoz 90 mg, tabletten

Wit tot gebroken wit, vijfhoekig (grootste as: 12 mm, kleinste as: 11 mm), met aan één zijde de inscriptie "C10".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tolvaptan Sandoz is geïndiceerd voor het vertragen van de progressie van de ontwikkeling van cysten en nierinsufficiëntie van autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) bij volwassenen met chronische nierziekte (CKD) in stadium 1 tot 4 bij het instellen van de behandeling, waarbij de ziekte tekenen van snelle progressie vertoont (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met tolvaptan moet worden ingesteld en moet worden opgevolgd onder toezicht van artsen die ervaring hebben met de behandeling van ADPKD en die de risico's van behandeling met tolvaptan, met inbegrip van hepatotoxiciteit en de noodzakelijke controle, goed begrijpen (zie rubriek 4.4).

Dosering

Tolvaptan Sandoz moet tweemaal daags worden toegediend in een schema met een gesplitste dosis van 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg of 90 mg + 30 mg. De ochtenddosis moet ten minste 30 minuten vóór het ontbijt worden ingenomen. De tweede dagelijkse dosis kan met of zonder voedsel worden ingenomen. In overeenstemming met deze schema's van een gesplitste dosis bedraagt de totale dagelijkse dosis 60 mg, 90 mg of 120 mg.

Dosistitratie

De aanvankelijke dosis is 60 mg tolvaptan per dag in een schema met een gesplitste dosis van 45 mg + 15 mg (45 mg wordt ingenomen bij het ontwaken en vóór het ontbijt, en 15 mg wordt 8 uur later ingenomen). De aanvankelijke dosis moet hoger worden getitreerd tot een schema met een gesplitste dosis van 90 mg tolvaptan (60 mg + 30 mg) per dag en daarna tot een schema met een gesplitste dosis van 120 mg tolvaptan (90 mg + 30 mg) per dag, indien die goed wordt verdragen, met een tussenperiode van ten minste een week tussen de titraties in. Titratie van de dosis moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd om zeker te zijn dat hoge doses niet slecht worden verdragen door een te snelle hogere titratie. Patiënten mogen lager titreren tot lagere doses op basis van verdraagbaarheid. Patiënten moeten de hoogst verdraagbare dosis tolvaptan handhaven.

De bedoeling van titratie van de dosis is de werking van vasopressine zo volledig en constant mogelijk te blokkeren ter hoogte van de renale V2-receptor, terwijl een aanvaardbare vochtbalans wordt gehandhaafd (zie rubriek 4.4).

Metingen van de osmolaliteit in urine worden aanbevolen om de toereikende remming van vasopressine te monitoren. Periodieke controle van de osmolaliteit in plasma of het natriumgehalte in serum (voor het berekenen van de osmolariteit in plasma) en/of het lichaamsgewicht moet worden overwogen om het risico van dehydratie als gevolg van de waterdiuretische effecten van tolvaptan te kunnen opvolgen ingeval de patiënt onvoldoende water inneemt.

De veiligheid en werkzaamheid van Tolvaptan Sandoz bij CKD in stadium 5 zijn niet onderzocht en daarom moet behandeling met tolvaptan worden gestaakt als nierinsufficiëntie verergert tot CKD in stadium 5 (zie rubriek 4.4).

De behandeling moet worden onderbroken als de patiënt in beperkte mate kan drinken of als de beschikbaarheid van water beperkt is (zie rubriek 4.4).

Tolvaptan mag niet met grapefruitsap worden ingenomen (zie rubriek 4.5). Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze voldoende hoeveelheden water of andere waterige vloeistoffen moeten drinken (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassing voor patiënten die sterke CYP3A-remmers nemen

Bij patiënten die sterke CYP3A-remmers nemen (zie rubriek 4.5), moeten de doses van tolvaptan als volgt worden verlaagd:

Dagelijkse gesplitste dosis tolvaptan	Verlaagde dosis (eenmaal daags)
90 mg + 30 mg	30 mg (verdere verlaging tot 15 mg als 30 mg niet goed wordt verdragen)
60 mg + 30 mg	30 mg (verdere verlaging tot 15 mg als 30 mg niet goed wordt verdragen)
45 mg + 15 mg	15 mg

Dosisaanpassing voor patiënten die matige CYP3A-remmers nemen

Bij patiënten die matige CYP3A-remmers nemen, moeten de doses van tolvaptan als volgt worden verlaagd:

Dagelijkse gesplitste dosis tolvaptan	Verlaagde dosis (eenmaal daags)
90 mg + 30 mg	45 mg + 15 mg
60 mg + 30 mg	30 mg + 15 mg
45 mg + 15 mg	15 mg + 15 mg

Verdere verlagingen moeten worden overwogen als patiënten de verlaagde doses van tolvaptan niet kunnen verdragen.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen

Toenemende leeftijd heeft geen effect op de plasmaconcentraties van tolvaptan. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en doeltreffendheid van tolvaptan bij ADPKD-patiënten ouder dan 55 jaar (zie rubriek 5.1).

Nierfunctiestoornis

Tolvaptan is gecontra-indiceerd bij anurische patiënten (zie rubriek 4.3).

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij proefpersonen met indices van een glomerulaire filtratiesnelheid < 10 ml/min of bij patiënten die dialyse ondergaan. Het risico van leverbeschadiging bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (d.w.z. met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 20) kan groter zijn; deze patiënten moeten zorgvuldig worden opgevolgd voor hepatotoxiciteit. Gegevens voor patiënten met CKD in vroeg stadium 4 zijn beperkter dan voor patiënten in stadium 1, 2 of 3 (zie rubriek 5.1). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten met CKD in laat stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor

patiënten met CKD in stadium 5. Behandeling met tolvaptan moet worden gestaakt als de nierinsufficiëntie verergerd tot CKD in stadium 5 (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moeten de voordelen en de risico's van behandeling met Tolvaptan Sandoz zorgvuldig worden afgewogen. Patiënten moeten met voorzichtigheid worden behandeld en leverenzymen moeten regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Tolvaptan Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met verhoogde leverenzymwaarden en/of bij tekenen of symptomen van leverletsel voordat een behandeling wordt ingesteld die overeenkomt met de vereisten voor definitieve stopzetting van tolvaptan (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tolvaptan bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Tolvaptan wordt niet aanbevolen in de pediatrie leeftijdsgroep.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Tabletten moeten zonder kauwen worden doorgeslikt met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor benzazepine of benzazepinederivaten (zie rubriek 4.4).
- Verhoogde leverenzymwaarden en/of tekenen of symptomen van leverletsel voordat een behandeling wordt ingesteld die overeenkomt met de vereisten voor definitieve stopzetting van tolvaptan (zie rubriek 4.4)
- Anurie
- Volumedepletie
- Hypernatriëmie
- Patiënten die geen dorst kunnen voelen of die niet op dorst kunnen reageren
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Idiosyncratische hepatotoxiciteit

Tolvaptan is in verband gebracht met idiosyncratische verhogingen van alanine- en aspartaataminotransferase (ALAT en ASAT) in bloed met af en toe gevallen van gelijktijdige verhogingen van bilirubine totaal (BT).

In de postmarketingervaring met tolvaptan bij ADPKD werd acuut leverfalen gemeld waarbij levertransplantatie noodzakelijk was.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met ADPKD vond de periode van de eerste tekenen van hepatocellulair letsel (met ALAT-verhogingen $> 3 \times \text{ULN}$) binnen 3 tot 14 maanden na het instellen van de behandeling plaats. Deze verhogingen waren omkeerbaar, waarbij ALAT opnieuw $< 3 \times \text{ULN}$ werd binnen 1 tot 4 maanden. Hoewel deze gelijktijdige verhogingen met een onmiddellijke stopzetting van tolvaptan omkeerbaar waren, houden ze een mogelijk significant

leverletsel in. Soortgelijke wijzigingen met andere geneesmiddelen werden in verband gebracht met de oorzaak van een mogelijk onomkeerbaar en mogelijk levensbedreigend leverletsel (zie rubriek 4.8).

Artsen die het geneesmiddel voorschrijven, moeten de onderstaande vereiste veiligheidsmaatregelen volledig naleven.

Om het risico op een significant en/of onomkeerbaar leverletsel tot een minimum te beperken, is bloedonderzoek voor levertransaminasen en bilirubine vereist voordat behandeling met tolvaptan wordt ingesteld. Bloedonderzoek moet gedurende 18 maanden maandelijks blijven plaatsvinden en daarna met regelmatige tussenperiodes van 3 maanden. Gelijktijdige monitoring voor symptomen die kunnen duiden op leverletsel (zoals vermoeidheid, anorexia, misselijkheid, klachten in de rechterbovenbuik, braken, koorts, uitslag, pruritus, donkere urine of geelzucht) wordt aanbevolen.

Als een patiënt voordat de behandeling wordt ingesteld afwijkende ALAT-, ASAT- of BT-waarden vertoont die overeenkomen met de criteria voor definitieve stopzetting (zie hieronder), is het gebruik van tolvaptan gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). In geval van afwijkende uitgangswaarden onder de grenzen voor definitieve stopzetting, kan behandeling pas worden ingesteld als de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's en moeten leverfunctietests frequenter blijven plaatsvinden. Het advies van een hepatoloog is aanbevolen.

Tijdens de eerste 18 maanden van behandeling kan tolvaptan alleen maar aan patiënten worden gegeven wier arts heeft vastgesteld dat de leverfunctie verdere behandeling toelaat.

Wanneer symptomen of tekenen voor het eerst optreden die overeenkomen met leverletsel, of als tijdens de behandeling klinisch significante afwijkende verhogingen van ALAT of ASAT worden waargenomen, moet behandeling met tolvaptan onmiddellijk worden onderbroken en moeten tests zo snel mogelijk (idealiter binnen 48 uur tot 72 uur) worden herhaald, met inbegrip van ALAT, ASAT, BT en alkalische fosfatase (AP). Tests moeten frequenter blijven plaatsvinden tot de symptomen/tekenen/afwijkende laboratoriumwaarden stabiliseren of verdwijnen, waarna tolvaptan opnieuw kan worden ingesteld.

De huidige klinische praktijk suggereert dat behandeling met tolvaptan moet worden onderbroken als bevestigd wordt dat transaminaseniveaus verhoogd blijven of verder verhoogd zijn en moet definitief worden stopgezet als significante verhogingen en/of klinische symptomen van leverletsel aanhouden.

Aanbevolen richtlijnen voor definitieve stopzetting omvatten:

- ALAT of ASAT > 8 maal ULN
- ALAT of ASAT > 5 maal ULN gedurende meer dan 2 weken
- ALAT of ASAT > 3 maal ULN en (BT > 2 maal ULN of *International Normalised Ratio* [INR] > 1,5)
- ALAT of ASAT > 3 maal ULN met aanhoudende symptomen van leverletsel, hierboven vermeld.

Aangezien transaminaseniveaus bij sommige patiënten blijken te stabiliseren bij verdere behandeling kan behandeling met tolvaptan voorzichtig opnieuw worden ingesteld, met frequente controle bij dezelfde of een lagere dosis, wanneer ALAT- en ASAT-waarden onder 3 maal de ULN blijven.

Beschikbaarheid van water

Tolvaptan kan bijwerkingen veroorzaken die verband houden met waterverlies, zoals dorst, polyurie, nycturie en pollakisurie (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten water (of andere waterige vloeistoffen) ter beschikking hebben en moeten ze voldoende hoeveelheden van deze vloeistoffen kunnen drinken (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten de instructie krijgen dat ze water of andere waterige vloeistoffen moeten drinken bij het eerste teken van dorst om overmatige dorst of dehydratie te vermijden.

Bovendien moeten patiënten 1 tot 2 glazen drinken vóór het slapengaan, ongeacht of ze dorst hebben, en moeten ze 's nachts elke episode van nycturie met vloeistoffen compenseren.

Dehydratie

Bij patiënten die tolvaptan gebruiken, moet de volumestatus worden gecontroleerd omdat een behandeling met tolvaptan kan leiden tot ernstige dehydratie, hetgeen een risicofactor is voor nierdisfunctie. Het wordt aanbevolen om het lichaamsgewicht nauwgezet te monitoren. Een progressieve afname van het lichaamsgewicht kan een vroeg teken van progressieve dehydratie zijn. Als dehydratie duidelijk blijkt, moeten de nodige maatregelen worden genomen, die kunnen bestaan uit de noodzaak van onderbreking of verlaging van de dosis tolvaptan en meer vocht opnemen. Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten die ziekten hebben die de aangewezen opname van vocht verstoren of die een groter risico lopen op waterverlies, bijv. in geval van braken of diarree.

Obstructie van de urinelozing

De urinelozing moet gegarandeerd worden. Patiënten met een partiële obstructie van de urinelozing, bijv. patiënten met hypertrofie van de prostaat of mictiestoornissen, lopen een groter risico op de ontwikkeling van acute retentie.

Vocht- en elektrolytenbalans

Bij alle patiënten moeten de vocht- en elektrolytenbalans gecontroleerd worden. Toediening van tolvaptan leidt tot overvloedige waterdiurese, kan dehydratie en verhoging van de natriumspiegel in serum veroorzaken (zie rubriek 4.8), en is gecontra-indiceerd bij hypernatriëmie patiënten (zie rubriek 4.3). Daarom moeten serumcreatinine, elektrolyten en symptomen van verstoorde elektrolytenbalans (bijv. duizeligheid, flauwvallen, hartkloppingen, verwardheid, zwakte, wankele gang, hyperreflexie, epileptische aanvallen, coma) worden geëvalueerd voor en na aanvang van tolvaptan om dehydratie op te volgen.

Tijdens langdurige behandeling moeten elektrolyten ten minste om de drie maanden worden opgevolgd.

Afwijkende natriumspiegel in serum

Een afwijkende natriumspiegel (hyponatriëmie of hypernatriëmie) voorafgaand aan de behandeling moet worden gecorrigeerd voordat een behandeling met tolvaptan wordt ingesteld.

Anafylaxie

In postmarketingervaring is anafylaxie (waaronder anafylactische shock en gegeneraliseerde uitslag) zeer zelden gemeld na toediening van tolvaptan. Dit type reactie kwam voor na de eerste toediening van tolvaptan. Patiënten dienen zorgvuldig te worden opgevolgd tijdens de behandeling. Patiënten met bekende overgevoeligheidsreacties op benzazepines of benzazepinederivaten (bijv. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylaat of mirtazapine) kunnen een verhoogd risico op een overgevoeligheidsreactie op tolvaptan hebben (zie rubriek 4.3).

Als een anafylactische reactie optreedt of als andere ernstige allergische reacties optreden, moet de toediening van tolvaptan onmiddellijk worden stopgezet en een geschikte therapie worden ingesteld. Aangezien overgevoeligheid een contra-indicatie is (zie rubriek 4.3), mag nooit een behandeling opnieuw worden gestart na een anafylactische reactie of andere ernstige allergische reacties.

Diabetes mellitus

Diabetici met een verhoogde glucoseconcentratie (bijv. meer dan 300 mg/dl) kunnen pseudohyponatriëmie vertonen. Deze aandoening moet worden uitgesloten voor en tijdens behandeling met tolvaptan.

Tolvaptan kan hyperglykemie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Daarom moeten diabetici die met tolvaptan worden behandeld onder nauwlettend toezicht staan. Dit geldt vooral voor patiënten bij wie type II-diabetes onvoldoende onder controle is.

Verhoogd urinezuurgehalte

Verminderde urinezuurklaring door de nieren is een bekend effect van tolvaptan. In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met patiënten met ADPKD werd een mogelijk klinisch significant toegenomen urinezuurgehalte (meer dan 10 mg/dl) gemeld bij een hoger percentage bij met tolvaptan behandelde patiënten (6,2%) dan bij met placebo behandelde patiënten (1,7%). Bijwerkingen van jicht werden vaker gemeld bij met tolvaptan behandelde patiënten (28/961; 2,9%) dan bij patiënten die placebo kregen (7/483; 1,4%). Bovendien werd een toegenomen gebruik van allopurinol en andere geneesmiddelen gebruikt ter behandeling van jicht, waargenomen in het dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek. Effecten op het urinezuurgehalte in serum zijn toe te schrijven aan de omkeerbare hemodynamische wijzigingen in de nieren die optreden als reactie op de effecten van tolvaptan op de osmolaliteit van urine en kunnen klinisch relevant zijn. Voorvallen van verhoogd urinezuurgehalte en/of jicht waren echter niet ernstig en leidden niet tot stopzetting van de behandeling in het dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek. Urinezuurconcentraties moeten worden geëvalueerd voordat een behandeling met tolvaptan wordt ingesteld en indien aangewezen, op basis van symptomen, tijdens behandeling.

Effect van tolvaptan op glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)

Een omkeerbare afname van GFR is waargenomen in ADPKD-onderzoek bij het instellen van een behandeling met tolvaptan.

Chronische nierziekte

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van tolvaptan bij patiënten met CKD in laat stadium 4 (eGFR < 25 ml/min/1,73 m²). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met CKD in stadium 5. Behandeling met tolvaptan moet worden gestaakt als de nierinsufficiëntie verergert tot CKD in stadium 5.

Lactose

Tolvaptan Sandoz bevat lactose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van tolvaptan

CYP3A-remmers

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die matige CYP3A-remmers (bijv. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) of sterke CYP3A-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromycine) zijn, verhogen de blootstelling van tolvaptan.

Gelijktijdige toediening van tolvaptan en ketoconazol leidde tot een stijging met 440% van de *area under time-concentration curve* (AUC) en een stijging met 248% van de maximaal waargenomen plasmaconcentratie (C_{\max}) voor tolvaptan.

Gelijktijdige toediening van tolvaptan en fluconazol, een matige CYP3A-remmer, leidde tot een toename van respectievelijk 200% en 80% in de AUC en C_{\max} van tolvaptan.

Gelijktijdige toediening van tolvaptan met grapefruitsap, een matige tot sterke CYP3A-remmer, leidde tot een verdubbeling van de piekconcentraties van tolvaptan (C_{\max}).

Een dosisverlaging van tolvaptan is aanbevolen voor patiënten wanneer ze matige of sterke CYP3A-remmers gebruiken (zie rubriek 4.2). Patiënten die matige of sterke CYP3A-remmers innemen, moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld, met name indien de remmers vaker dan eenmaal per dag worden ingenomen.

CYP3A-inductoren

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die krachtige CYP3A-inductoren zijn (bijv. rifampicine) leidt tot een daling van de blootstelling en werkzaamheid van tolvaptan. Gelijktijdige toediening van tolvaptan met rifampicine verlaagt de C_{\max} en AUC voor tolvaptan met ongeveer 85%. Daarom moet gelijktijdige toediening van tolvaptan met krachtige CYP3A-inductoren (bijv. rifampicine, rifabutine, rifapentine, fenytoïne, carbamazepine en sint-janskruid) worden vermeden.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum verhogen

Er is geen ervaring van gecontroleerd klinisch onderzoek met gelijktijdig gebruik van tolvaptan en hypertone natriumchlorideoplossing, orale natriumformuleringen en geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum verhogen. Geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte, zoals bruisende analgetica en bepaalde behandelingen voor dyspepsie die natrium bevatten, kunnen de natriumconcentratie in serum ook doen stijgen. Gelijktijdig gebruik van tolvaptan met geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum doen stijgen, kunnen leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van hypernatriëmie (zie rubriek 4.4) en is daarom niet aanbevolen.

Diuretica

Tolvaptan in combinatie met diuretica is niet uitgebreid onderzocht bij ADPKD. Hoewel er geen synergistisch of aanvullend effect blijkt te zijn bij gelijktijdig gebruik van tolvaptan met lis- en thiazidediuretica, kan elke geneesmiddelenklasse leiden tot ernstige dehydratie, hetgeen een risicofactor is voor nierdisfunctie. Als dehydratie of nierdisfunctie optreedt, moeten de nodige maatregelen worden genomen die kunnen bestaan uit de noodzaak van onderbreking of verlaging van de dosis tolvaptan en/of diuretica en meer vloeistofinname. Andere mogelijke oorzaken van nierdisfunctie of dehydratie moeten worden geëvalueerd en behandeld.

Effect van tolvaptan op de farmacokinetiek van andere producten

CYP3A-substraten

Bij gezonde proefpersonen had tolvaptan, een CYP3A-substraat, geen effect op de plasmaconcentraties van bepaalde andere CYP3A-substraten (bijv. warfarine of amiodaron). Tolvaptan leidde tot een 1,3- tot 1,5-voudige stijging in de plasmaspiegel van lovastatine. Hoewel deze stijging klinisch niet relevant is, wijst dit er toch op dat tolvaptan de blootstelling aan CYP3A4-substraten potentieel kan verhogen.

Transportersubstraten

P-glycoproteïnesubstraten: *In-vitro*-onderzoek duidt erop dat tolvaptan een substraat en competitieve remmer is van P-glycoproteïne (P-gp). *Steady-state*-concentraties van digoxine waren verhoogd (met een factor 1,3 voor de maximaal waargenomen plasmaconcentratie [C_{max}] en met een factor 1,2 voor *area under the plasma concentration-time curve* over het doseringsinterval [$AUC\tau$]) bij gelijktijdige toediening met meerdere eenmaal daagse doses van 60 mg tolvaptan. Patiënten die digoxine of andere P-gp-substraten met een smalle therapeutische index krijgen (bijv. dabigatran), moeten daarom met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en op overmatige effecten van deze geneesmiddelen worden gecontroleerd wanneer ze met tolvaptan worden behandeld.

OATP1B1/OAT3/BCRP en OCT1: *In-vitro*-onderzoek duidt erop dat tolvaptan of zijn oxobutyrimetaboliet een mogelijk remmend effect heeft op de transporteiwitten OATP1B1, OAT3, BCRP en OCT1. Gelijktijdige toediening van tolvaptan (90 mg) met rosuvastatine (5 mg), een BCRP-substraat, verhoogde de C_{max} en AUC_t van rosuvastatine met respectievelijk 54% en 69%. Indien BCRP-substraten (bijv. sulfasalazine) tegelijk met tolvaptan worden toegediend, moeten patiënten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en op overmatige effecten van deze geneesmiddelen worden gecontroleerd.

Toediening van rosuvastatine (OATP1B1-substraat) of furosemide (OAT3-substraat) aan gezonde proefpersonen met verhoogde plasmaconcentraties van het oxobutyrimetaboliet (remmer van OATP1B1 en OAT3) veranderde de farmacokinetiek van rosuvastatine of furosemide niet noemenswaardig. Statines die vaak werden gebruikt in het fase 3-hoofdonderzoek met tolvaptan (bijv. rosuvastatine en pitavastatine) zijn OATP1B1- of OATP1B3-substraten, hoewel er voor tolvaptan bij ADPKD geen verschil is waargenomen in het bijwerkingenprofiel tijdens het fase 3-hoofdonderzoek. Indien OCT1-substraten (bijv. metformine) tegelijk met tolvaptan worden toegediend, moeten patiënten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en op overmatige effecten van deze geneesmiddelen worden gecontroleerd.

Diuretica of niet-diuretische antihypertensiva

In onderzoek naar ADPKD werd de bloeddruk in rechtopstaande positie niet routinematig gemeten. Daarom kan een risico van orthostatische/posturale hypotensie als gevolg van een farmacodynamische interactie met tolvaptan niet worden uitgesloten.

Gelijktijdige toediening met vasopressineanalogen

Naast het renale waterdiuretische effect dat tolvaptan heeft, kan tolvaptan de vasculaire vasopressine-V2-receptoren blokkeren die een rol spelen bij de vrijgave van stollingsfactoren (bijv. vonwillebrandfactor) van endotheelcellen. Daarom kan het effect van vasopressineanalogen, zoals desmopressine, verzwakt zijn bij patiënten die dergelijke analogen gebruiken om bloedingen te voorkomen of onder controle te brengen en die tegelijkertijd met tolvaptan worden behandeld. Het is niet aanbevolen om tolvaptan in combinatie met vasopressineanalogen toe te dienen.

Roken en alcohol

Gegevens met betrekking tot een voorgeschiedenis van roken of alcohol in onderzoek naar ADPKD zijn te beperkt om mogelijke interacties van roken of alcohol vast te stellen ten opzichte van de werkzaamheid en veiligheid van behandeling van ADPKD met tolvaptan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tolvaptan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Tolvaptan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Tolvaptan Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of tolvaptan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit onderzoek met ratten blijkt dat tolvaptan in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Tolvaptan Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft effecten op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tolvaptan Sandoz heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines moet er rekening mee worden gehouden dat er af en toe duizeligheid, asthenie of vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De farmacodynamisch voorspelbare en vaakst gerapporteerde bijwerkingen zijn dorst, polyurie, nycturie en pollakisurie die bij respectievelijk ongeveer 55%, 38%, 29% en 23% van de patiënten optreden. Bovendien is tolvaptan in verband gebracht met idiosyncratische verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT; 4,4%) en aspartaataminotransferase (ASAT; 3,1%) in bloed, met af en toe gevallen van gelijktijdige verhogingen van het totale bilirubinegehalte (BT; 0,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De incidenties van de bijwerkingen die geassocieerd zijn met behandeling met tolvaptan zijn weergegeven in de onderstaande tabel. De tabel is gebaseerd op de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of in de postmarketingfase.

Alle bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequenties van de bijwerkingen die in de postmarketingfase zijn gemeld, kunnen niet worden bepaald omdat ze zijn afgeleid van spontane meldingen. Daarom worden de frequenties van deze bijwerkingen aangegeven als "niet bekend".

	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische shock, Gegeneraliseerde rash
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Polydipsie	Dehydratie, Hypernatriëmie, Verminderde eetlust, Hyperurikemie, Hyperglykemie, Jicht		
Psychische stoornissen		Insomnia		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, Duizeligheid	Dysgeusie, Syncope		
Hartaandoeningen		Hartkloppingen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, Droge mond	Abdominale pijn, Abdominale distensie, Constipatie, Dyspepsie, Gastro-oesofageale refluxziekte		
Lever- en gal-aandoeningen		Leverfunctie afwijkend		Acuut leverfalen ¹
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Droge huid, Rash, Pruritus, Urticaria		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie, Spierspasmen, Myalgie		
Nier- en urineweg-aandoeningen	Nachtelijke mictie, Pollakisurie, Polyurie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, Dorst	Asthenie		
Onderzoeken		Alanineaminotransferase verhoogd, Aspartaataminotransferase verhoogd, Gewicht verlaagd, Gewicht verhoogd	Bilirubine verhoogd	Creatinefosfokinase in bloed verhoogd

¹ waargenomen in de postmarketingfase met tolvaptan bij ADPKD. Levertransplantatie was noodzakelijk.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Laboratoriumuitslagen

Verhoging ($> 3 \times$ de bovengrens van normaal [ULN]) van ALAT werd waargenomen bij 4,4% (42/958) van de patiënten die tolvaptan kregen en bij 1,0% (5/484) van de patiënten die placebo kregen, terwijl verhoging ($> 3 \times$ ULN) van ASAT werd waargenomen bij 3,1% (30/958) van de patiënten die tolvaptan kregen en bij 0,8% (4/484) van de patiënten die placebo kregen in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met ADPKD. Twee (2/957, 0,2%) van deze met tolvaptan behandelde patiënten, alsook een derde patiënt van een open-label vervolgonderzoek, hadden verhoogde leverenzymwaarden ($> 3 \times$ ULN) met gelijktijdige verhogingen van BT ($> 2 \times$ ULN).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek met gezonde proefpersonen werden enkelvoudige orale doses tot 480 mg (4 maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis) en meervoudige doses tot 300 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen goed verdragen. Er is geen specifiek antidotum voor intoxicatie van tolvaptan. De tekenen en symptomen van een acute overdosering zijn wellicht die van een overmatig farmacologisch effect: een stijging van de natriumconcentratie in serum, polyurie, dorst en dehydratie/hypovolemie.

Bij ratten of honden is geen mortaliteit waargenomen na enkelvoudige orale doses van 2.000 mg/kg (maximaal haalbare dosis). Een enkelvoudige orale dosis van 2.000 mg/kg was dodelijk bij muizen, terwijl symptomen van toxiciteit bij getroffen muizen bestonden uit een verminderde bewegingsactiviteit, wankel gang, tremor en hypothermie.

Bij patiënten bij wie een overdosering van tolvaptan wordt vermoed, wordt aanbevolen vitale functies, elektrolytenconcentraties, ECG en vochtstatus te evalueren. Een geschikte vervanging van water en/of elektrolyten moet worden voortgezet tot waterdiurese afneemt. Het is mogelijk dat dialyse niet doeltreffend is om tolvaptan te verwijderen vanwege zijn sterke bindingsaffiniteit voor humaan plasma-eiwit ($> 98\%$).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diuretica, vasopressineantagonisten, ATC-code: C03XA01.

Werkingsmechanisme

Tolvaptan is een vasopressineantagonist die specifiek de binding van argininevasopressine (AVP) aan de V2-receptoren van de distale delen van het nefron blokkeert. De affiniteit van tolvaptan voor de humane V2-receptor is het 1,8-voud van die van native AVP.

Farmacodynamische effecten

De farmacodynamische effecten van tolvaptan zijn vastgesteld bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met ADPKD voor CKD in stadium 1 tot 4. Effecten van vrijwaterklaring en

urinevolume zijn duidelijk voor alle CKD-stadia met kleinere absolute effecten die bij latere stadia worden waargenomen, wat overeenkomt met het afnemende aantal volledig functionerende nefronen. Acute verminderingen in gemiddeld totaal niervolume zijn ook waargenomen na een behandeling van 3 weken bij alle CKD-stadia, variërend van -4,6% voor CKD in stadium 1 tot -1,9% voor CKD in stadium 4.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische programma voor de ontwikkeling van tolvaptan-tabletten voor de behandeling van ADPKD concentreert zich in de eerste plaats op een enkel multinationalaal, fase 3-, gerandomiseerd, placebogecontroleerd hoofdonderzoek, waarbij de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van schema's met een gesplitste orale dosis tolvaptan (getitreerd tussen 60 mg/dag en 120 mg/dag) werden vergeleken met placebo bij 1.445 volwassen proefpersonen met ADPKD.

In totaal zijn wereldwijd 14 klinische onderzoeken uitgevoerd met tolvaptan ter ondersteuning van de indicatie van ADPKD, waarvan 8 onderzoeken in de VS, 1 in Nederland, 3 in Japan, 1 in Korea en het multinationale, fase 3-hoofdonderzoek.

In het fase 3-hoofdonderzoek (TEMPO 3:4, 156-04-251) werden proefpersonen opgenomen van 129 centra in Noord- en Zuid-Amerika, Japan, Europa en andere landen. De primaire doelstelling van dit onderzoek was het evalueren van de werkzaamheid op lange termijn van tolvaptan bij ADPKD aan de hand van de procentuele verandering van totaal niervolume (TKV, genormaliseerd als percentage, %) voor proefpersonen behandeld met tolvaptan ten opzichte van met placebo behandelde proefpersonen. In dit onderzoek werden in totaal 1.445 volwassen patiënten (in de leeftijd van 18 jaar tot 50 jaar) met tekenen van ADPKD in een vroeg stadium en met een snelle progressie (overeenkomend met de gemodificeerde Ravine-criteria, TKV \geq 750 ml, geschatte creatinineklaring \geq 60 ml/min) gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar behandeling met tolvaptan of placebo. Patiënten werden gedurende een periode tot 3 jaar behandeld.

De groepen van tolvaptan (n = 961) en placebo (n = 484) waren goed met elkaar te vergelijken met betrekking tot geslacht; de gemiddelde leeftijd was 39 jaar. Aan de hand van de inclusiecriteria werden patiënten geïdentificeerd die bij aanvang tekenen vertoonden van een ziekte in een vroeg stadium die progressie vertoont. Bij aanvang hadden de patiënten een gemiddelde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van 82 ml/min/1,73 m² (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*; CKD-EPI), waarbij 79% hypertensie had en een gemiddeld TKV van 1.692 ml (met aanpassing voor de lengte 972 ml/m). Ongeveer 35% van de proefpersonen had CKD in stadium 1, 48% CKD in stadium 2 en 17% CKD in stadium 3 (eGFRCKD-EPI). Hoewel deze criteria nuttig waren bij de verrijking van de onderzoekspopulatie met patiënten die snel progressie vertoonden, lieten subgroepanalyses op basis van stratificatiecriteria (leeftijd, TKV, GFR, albuminurie, hypertensie) zien dat de aanwezigheid van zulke risicofactoren op jongere leeftijd een snellere progressie van de ziekte voorspellen.

De resultaten van het primaire eindpunt, het percentage van wijziging in TKV voor proefpersonen die naar tolvaptan werden gerandomiseerd (genormaliseerd als percentage, %) ten opzichte van de procentuele wijziging voor proefpersonen met placebo, waren uitermate statistisch significant. Het percentage van toename van TKV over een periode van 3 jaar was significant minder voor met tolvaptan behandelde proefpersonen dan voor met placebo behandelde proefpersonen: respectievelijk 2,80% per jaar *versus* 5,51% per jaar (verhouding van geometrisch gemiddelde 0,974; 95%-BI 0,969 tot 0,980; $p < 0,0001$).

Vooraf gespecificeerde secundaire eindpunten werden sequentieel getest. Het belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt (progressie van ADPKD) was tijd tot meerdere voorvallen van klinische progressie van:

- 1) verslechterende nierfunctie (gedefinieerd als een aanhoudende [over een periode van ten minste 2 weken] vermindering met 25% voor reciproque serumcreatinine tijdens behandeling [van einde van titratie tot laatste bezoek tijdens behandeling met het geneesmiddel])
- 2) medisch significante nierpijn (gedefinieerd als noodzaak aan voorgeschreven ontslag, analgetica als laatste hulpmiddel, narcotische en antinociceptieve, radiologische of chirurgische interventies)
- 3) verergerende hypertensie
- 4) verergerende albuminurie

Het relatieve percentage van ADPKD-gerelateerde voorvallen was gedaald met 13,5% bij met tolvaptan behandelde patiënten (risicoverhouding 0,87; 95%-BI 0,78 tot 0,97; $p = 0,0095$).

Het resultaat van het belangrijkste secundaire samengestelde eindpunt is hoofdzakelijk toe te schrijven aan effecten van een verslechterende nierfunctie en medisch significante nierpijn. De voorvallen met betrekking tot de nierfunctie waren 61,4% minder waarschijnlijk voor tolvaptan dan voor placebo (risicoverhouding 0,39; 95%-BI 0,26 tot 0,57; nominaal $p < 0,0001$), terwijl voorvallen van nierpijn 35,8 % minder waarschijnlijk waren bij met tolvaptan behandelde patiënten (risicoverhouding 0,64; 95%-BI 0,47 tot 0,89; nominaal $p = 0,007$). Tolvaptan had daarentegen geen effect op progressie van hypertensie of albuminurie.

TEMPO 4:4 is een open-label vervolgonderzoek onder 871 proefpersonen die TEMPO 3:4 hebben voltooid in 106 centra in 13 landen. In dit onderzoek werden de effecten van tolvaptan op de veiligheid, TKV en eGFR geëvalueerd bij proefpersonen die gedurende 5 jaar actieve behandeling kregen (vroeg behandeld), vergeleken met proefpersonen die gedurende 3 jaar met placebo werden behandeld en daarna overschakelden op actieve behandeling gedurende 2 jaar (vertraagd behandeld).

Het primaire eindpunt voor TKV gaf geen onderscheid in de verandering (-1,7%) gedurende de behandeling van 5 jaar tussen vroeg en vertraagd behandelde proefpersonen op de vooraf gespecificeerde drempelwaarde van statistische significantie ($p = 0,3580$). Het TKV-groeitraject van beide groepen werd in de eerste 3 jaar vertraagd ten opzichte van placebo, wat erop duidt dat vroeg en vertraagd met tolvaptan behandelde proefpersonen in een vergelijkbare mate voordeel ondervonden.

Een secundair eindpunt dat het aanhouden van de positieve effecten op de nierfunctie testte, gaf aan dat het behoud van de eGFR die tegen het einde van het hoofdonderzoek TEMPO 3:4 werd waargenomen (3,01 tot 3,34 ml/min/1,73 m² bij follow-upbezoeken 1 en 2), tijdens de open-label behandeling kon worden behouden. Dit verschil hield aan in de vooraf gespecificeerde *mixed effect model repeat measurement* (MMRM)-analyse (3,15 ml/min/1,73 m², 95%-BI 1,462 tot 4,836, $p = 0,0003$) en in gevoeligheidsanalyses waarin baseline-eGFR-gegevens werden doorgetrokken (2,64 ml/min/1,73 m², 95 %-BI 0,672 tot 4,603, $p = 0,0086$). Deze gegevens suggereren dat tolvaptan de afnamesnelheid van de nierfunctie kan vertragen en dat deze voordelen gedurende de therapie aanhouden.

Er zijn op dit moment geen gegevens over langere termijn beschikbaar om aan te tonen of langdurige behandeling met tolvaptan de afnamesnelheid van de nierfunctie blijft vertragen en een invloed blijft hebben op de klinische uitkomsten van ADPKD, met inbegrip van vertraging van de eerste tekenen van een nierziekte in een eindstadium.

Genotypering van *PKD1*- en *PKD2*-genen werd uitgevoerd bij de meeste patiënten die aan het open-label uitbreidingsonderzoek (TEMPO 4:4) deelnamen, maar de resultaten zijn nog niet bekend.

Na nog eens 2 jaar behandeling met tolvaptan, wat neerkomt op een totaal van 5 jaar tolvaptan-therapie, werden geen nieuwe veiligheidssignalen vastgesteld.

In het multicentrische, internationale, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase 3-onderzoek met gerandomiseerde onthouding 156-13-210 werden de werkzaamheid en veiligheid van tolvaptan (45 mg/dag tot 120 mg/dag) vergeleken met placebo bij patiënten die tolvaptan konden verdragen tijdens een vijf weken durende titratie- en aanlooperperiode met tolvaptan. Het onderzoek had een opzet met gerandomiseerde onthouding om verrijking te bewerkstelligen bij patiënten die tolvaptan konden verdragen gedurende een vijf weken durende, enkelblinde prerandomisatieperiode, bestaande uit een twee weken durende titratieperiode en een drie weken durende aanlooperperiode. De opzet werd gebruikt om de impact van vroege stopzetting en ontbrekende gegevens over onderzoekseindpunten te minimaliseren.

In totaal werden 1.370 patiënten (leeftijd 18 jaar tot 65 jaar) met CKD met een eGFR tussen 25 en 65 ml/min/1,73 m² indien jonger dan 56 jaar; of een eGFR tussen 25 en 44 ml/min/1,73 m², plus eGFR-afname > 2,0 ml/min/1,73 m²/jaar indien tussen de 56 jaar en 65 jaar, gerandomiseerd naar ofwel tolvaptan (n = 683), dan wel placebo (n = 687) en behandeld gedurende een periode van 12 maanden.

Voor gerandomiseerde proefpersonen was de uitgangswaarde van de gemiddelde eGFR 41 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) en was het historische TKV, beschikbaar voor 318 (23%) van de proefpersonen, gemiddeld 2.026 ml. Ongeveer 5%, 75% en 20% had een eGFR van respectievelijk 60 ml/min/1,73 m² of hoger (CKD-stadium 2), of lager dan 60 en hoger dan 30 ml/min/1,73 m² (CKD-stadium 3), of lager dan 30 maar hoger dan 15 ml/min/1,73 m² (CKD-stadium 4). Het CKD-stadium 3 kan verder onderverdeeld worden in stadium 3a 30% (eGFR 45 ml/min/1,73 m² tot lager dan 60 ml/min/1,73 m²) en stadium 3b 45% (eGFR tussen 30 en 45 ml/min/1,73 m²).

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de verandering in eGFR van baselinewaarden vóór de behandeling tot beoordeling na de behandeling. Bij met tolvaptan behandelde patiënten was de afname in eGFR significant minder dan bij met placebo behandelde patiënten (p < 0,0001). Het behandelingsverschil in eGFR-verandering dat in dit onderzoek werd waargenomen, is 1,27 ml/min/1,73 m², wat overeenkomt met een afname van 35% in het kleinste-kwadratengemiddelde van verandering in eGFR van -2,34 ml/min/1,73 m² in de tolvaptan-groep ten opzichte van -3,61 ml/min/1,73 m² in de placebogroep, waargenomen in de loop van één jaar. Het voornaamste secundaire eindpunt was een vergelijking van de werkzaamheid van behandeling met tolvaptan ten opzichte van placebo in het verminderen van de daling van de op jaarbasis berekende eGFR-helling over alle gemeten tijdstippen in het onderzoek. Deze gegevens lieten ook significant voordeel van tolvaptan ten opzichte van placebo zien (p < 0,0001).

Subgroepanalyse van de primaire en secundaire eindpunten per CKD-stadium liet vergelijkbare, consistente behandelingseffecten ten opzichte van placebo zien voor proefpersonen in stadia 2, 3a, 3b en vroeg stadium 4 (eGFR 25 tot 29 ml/min/1,73 m²) bij baseline.

Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse wees erop dat tolvaptan een kleiner effect had bij patiënten ouder dan 55 jaar, een kleine subgroep met een opvallend langzamere eGFR-afname.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tolvaptan in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met polycysteuze nierziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt tolvaptan snel geabsorbeerd; piekplasmaconcentraties treden ongeveer 2 uur na toediening van de dosis op. De absolute biologische beschikbaarheid van tolvaptan bedraagt ongeveer 56%. Gelijktijdige toediening van tolvaptan met een vetrijke maaltijd deed de piekconcentraties van tolvaptan toenemen tot het dubbele, maar liet de AUC ongewijzigd. Hoewel het klinische belang van deze bevinding niet bekend is, moet de ochtenddosis nuchter worden ingenomen om het onnodige risico van toename van de maximale blootstelling tot een minimum te beperken (zie rubriek 4.2).

Distributie

Na toediening van enkelvoudige orale doses van ≥ 300 mg blijken piekplasmaconcentraties een topwaarde te bereiken, mogelijk als gevolg van een verzadigde absorptie. Tolvaptan bindt op omkeerbare wijze (98 %) aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Tolvaptan wordt in grote mate door de lever gemetaboliseerd door vrijwel uitsluitend CYP3A. Tolvaptan is een zwak CYP3A4-substraat en blijkt geen enkele remmende werking te bezitten. Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat tolvaptan geen remmende werking bezit voor CYP3A. Veertien metabolieten zijn geïdentificeerd in plasma, urine en feces; op één na werden ze allemaal ook gemetaboliseerd door CYP3A. Alleen het metaboliet oxobutyrynezuur is aanwezig met meer dan 10% van de totale plasmaradioactiviteit; alle overige zijn in lagere concentraties dan tolvaptan aanwezig. Metabolieten van tolvaptan dragen weinig of niets bij tot het farmacologische effect van tolvaptan; alle metabolieten hebben geen of een zwakke antagonistische werking voor humane V2-receptoren in vergelijking met tolvaptan. De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 8 uur en steady-state-concentraties van tolvaptan worden na de eerste dosis verkregen.

Eliminatie

Minder dan 1% van de intacte actieve stof wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine. Uit experimenten met radioactief gemerkt tolvaptan bleek dat 40% van de radioactiviteit in de urine werd teruggevonden en 59% in feces, waarbij ongewijzigd tolvaptan 32% van de radioactiviteit voor zijn rekening nam. Tolvaptan vormt slechts een klein onderdeel van plasma (3%).

Lineariteit/non-lineariteit

Na enkelvoudige orale doses vertonen C_{max} -waarden minder dan dosisevenredige stijgingen van 30 mg tot 240 mg en daarna een topwaarde bij doses van 240 mg tot 480 mg. De AUC stijgt lineair.

Na meerdere eenmaal daagse doses van 300 mg was de blootstelling van tolvaptan met slechts een factor 6,4 toegenomen in vergelijking met een dosis van 30 mg. Voor schema's met een gesplitste dosis van 30 mg/dag, 60 mg/dag en 120 mg/dag bij patiënten met ADPKD stijgt de blootstelling aan tolvaptan (AUC) lineair.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leeftijd

Leeftijd heeft geen significante invloed op de klaring van tolvaptan.

Leverfunctiestoornis

Het effect van een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B) op de farmacokinetiek van tolvaptan werd onderzocht bij 87 patiënten met een leverziekte waarvan de oorzaak varieerde. Er werden geen klinisch significante wijzigingen waargenomen in de klaring voor doses variërend van 5 mg tot 60 mg. Zeer beperkte informatie is beschikbaar van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

In een farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met leveroedeem was de AUC van tolvaptan bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) en lichte of matig ernstige (Child-Pugh-klasse A en B) leverfunctiestoornis 3,1 maal en 2,3 maal hoger dan die bij gezonde proefpersonen.

Nierfunctiestoornis

In een farmacokinetische analyse van een patiëntenpopulatie met ADPKD waren de concentraties van tolvaptan gestegen, ten opzichte van die bij gezonde proefpersonen, wanneer de nierfunctie daalde tot onder een eGFR van 60 ml/min/1,73 m². Een daling van eGFR_{CKD-EPI} van 72,2 tot 9,79 (ml/min/1,73 m²) ging gepaard met een daling van 32% voor totale lichaamsklaring.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Er werd teratogeniciteit waargenomen bij konijnen die 1.000 mg/kg/dag toegediend kregen (2,6 maal de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens van 120 mg/dag). Er zijn geen teratogene effecten waargenomen bij konijnen die 300 mg/kg/dag toegediend kregen (1,2 maal de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens van 120 mg/dag).

In een peri- en postnataal onderzoek bij ratten werden vertraagde botvorming en een verlaagd lichaamsgewicht van de jongen waargenomen bij de hoge dosis van 1.000 mg/kg/dag.

Twee onderzoeken naar de vruchtbaarheid bij ratten toonden effecten aan op de oudergeneratie (verminderde consumptie van voedsel en gewichtstoename, speekselvorming), maar tolvaptan had geen effect op de voortplantingsprestatie bij mannetjesdieren en er waren geen effecten op de foetussen. Bij vrouwtjesdieren werden in beide onderzoeken abnormale oestruscycli waargenomen. De *no observed adverse effect level* (NOAEL – dosis waarbij geen bijwerking is waargenomen) voor de voortplanting bij vrouwtjesdieren (100 mg/kg/dag) was ongeveer 4,4 maal de blootstelling bij de maximale aanbevolen dosis voor de mens van 120 mg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Povidon
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tolvaptan Sandoz 15 mg, tabletten

7 of 28 tabletten in Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakking in een kartonnen doos.

Tolvaptan Sandoz 30 mg, tabletten

7 of 28 tabletten in Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakking in een kartonnen doos.

Tolvaptan Sandoz 15 mg + 45 mg, tabletten

14 tabletten in 1 Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakking met 7 × 15 mg en 7 × 45 mg tabletten in een kartonnen doos.

28 tabletten in 2 Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakkingen met 7 × 15 mg en 7 × 45 mg tabletten in een kartonnen doos.

56 tabletten in 4 Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakkingen met 7 × 15 mg en 7 × 45 mg tabletten in een kartonnen doos.

Tolvaptan Sandoz 30 mg + 60 mg, tabletten

14 tabletten in 1 Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakking met 7 × 30 mg en 7 × 60 mg tabletten in een kartonnen doos.

28 tabletten in 2 Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakkingen met 7 × 30 mg en 7 × 60 mg tabletten in een kartonnen doos.

56 tabletten in 4 Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakkingen met 7 × 30 mg en 7 × 60 mg tabletten in een kartonnen doos.

Tolvaptan Sandoz 30 mg + 90 mg, tabletten

14 tabletten in 1 Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakking met 7 × 30 mg en 7 × 90 mg tabletten in een kartonnen doos.

28 tabletten in 2 Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakkingen met 7 × 30 mg en 7 × 90 mg tabletten in een kartonnen doos.

56 tabletten in 4 Alu/PVC/Alu/OPA blisterverpakkingen met 7 × 30 mg en 7 × 90 mg tabletten in een kartonnen doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tolvaptan Sandoz 15 mg, tabletten	RVG 135605
Tolvaptan Sandoz 30 mg, tabletten	RVG 135607
Tolvaptan Sandoz 15 mg + 45 mg, tabletten	RVG 135608
Tolvaptan Sandoz 30 mg + 60 mg, tabletten	RVG 135609
Tolvaptan Sandoz 30 mg + 90 mg, tabletten	RVG 135610

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 november 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 21 januari 2026