



Tolvaptan Teva B.V. (tolvaptan)

Viktig sikkerhetsinformasjon til helsepersonell

Innhold

2	Ordliste
3	Hva er formålet med denne brosjyren?
3	Når skal behandling med Tolvaptan Teva B.V. ikke initieres?
4	Hva er advarslene og forsiktighetsreglene?
6	Trenger jeg å justere dosen av Tolvaptan Teva B.V. hos pasienter med nedsatt leverfunksjon?
7	Hvordan skal jeg behandle pasienter med nedsatt leverfunksjon? Før initiering: I løpet de 18 første behandlingsmånedene:
8	Hvilke sikkerhetsspørsmål skal jeg diskutere med pasienter som tar Tolvaptan Teva B.V. Leverskade Vanntap Graviditetsinformasjon
9	Hvilke andre hjelpemidler er tilgjengelige for å støtte en mest mulig trygg bruk av Tolvaptan Teva B.V. Viktig sikkerhetsinformasjon til pasienter (brojyre): Pasientkort
9	Hvordan skal jeg rapportere bivirkninger forbundet med Tolvaptan Teva B.V.?
9	Hvor kan jeg få tak i mer informasjon?



Ordliste

ADPKD - Autosomal dominant polycystisk nyresykdom

ALAT - Alaninaminotransferase

ASAT - Aspartataminotransferase

ALP - Alkalisk fosfatase

INR - Internasjonal normalisert ratio

Mg - Milligram

ULN - Upper Limit of Normal – på norsk: Øvre grense for normalverdi



Hva er formålet med denne brosjyren?

Denne brosjyren er utarbeidet av Teva Norway AB til forskrivere og annet helsepersonell som er involvert i behandlingen av pasienter med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD) med Tolvaptan Teva B.V. (tolvaptan).

Tolvaptan Teva B.V. er indisert for å bremse utvikling av cyster og nyreinsuffisiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD). Behandling initieres i CKD stadium 1 til 4 hos pasienter med tegn på raskt progredierende sykdom.

Denne brosjyren vil hjelpe deg å:

- Bli oppmerksom på risiko for leverbivirkning, og hvordan man håndterer denne risikoen.
- Bli oppmerksom på viktigheten av å forebygge graviditet og anvende effektive prevensjonsmidler
- Bli oppmerksom på viktige bivirkninger forbundet med Tolvaptan Teva B.V. og hvordan de kan forebygges (se preparatomtale for fullstendig liste over alle bivirkninger).
- Gi viktig sikkerhetsinformasjon til pasientene dine.
- Bli oppmerksom på tilgjengelige hjelpemidler for Tolvaptan Teva B.V. samt hvordan de brukes.
- Bli oppmerksom på rutiner for rapportering av bivirkninger.

Dette dokumentet oppsummerer viktig informasjon om Tolvaptan Teva B.V.. Det anbefales også at du gjør deg kjent med informasjonen gitt i preparatomtalen før du forskriver eller gir ut Tolvaptan Teva B.V.. Preparatomtalen kan søkes opp hos www.Felleskatalogen.no.

Når skal behandling med Tolvaptan Teva B.V. ikke initieres?

Tolvaptan Teva B.V. skal ikke brukes på pasienter i følgende tilfeller:

- Forhøyede leverenzymmer og/eller tegn eller symptomer på leverskade før initiering av behandling som oppfyller kravene til permanent seponering av Tolvaptan Teva B.V.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene: maisstivelse, hydroksypropylcellulose, laktosemonohydrat, magnesium- stearat, mikrokrySTALLINCCELLULOSE, indigokarmin aluminiumslake, benzazepin eller benzazepinderivater
- Anuri
- Volumdepleksjon
- Hypernatremi
- Manglende evne til å oppfatte eller respondere på tørste
- Prøver å bli gravid
- Gravid eller ammer
- Manglende evne eller vilje til å ta månedlige prøver av leverfunksjonen.



Hva er advarslene og forsiktighetsreglene?

Tolvaptan Teva B.V. skal brukes med forsiktighet hvis noe av det følgende gjelder:

Tilstand	Detaljer	Overvåking
Forhøyede leverenzzymer (ASAT og/eller ALAT stabilisert ved maksimalt 3 x øvre grense for normalverdi (ULN)) Kraftig nedsatt leverfunksjon Cirrhose	Tolvaptan Teva B.V. er forbundet med idiosynkratisk forhøyelse av ALAT og ASAT i blodet, med sjeldne tilfeller av samtidige forhøyelser av total bilirubin. Tolvaptan Teva B.V. skal kun brukes hos cirrhosepasienter når behovet for behandling overgår risikoen med behandling. Etter markedsføring er det ved bruk av tolvaptan til behandling av ADPKD rapportert om akutt leversvikt der levertransplantasjon var påkrevd.	Blodprøver for levertransaminaser og total bilirubin skal tas før og regelmessig i løpet av behandlingen. Se pkt. 4.4 i preparatomtalen til Tolvaptan Teva B.V..
Dehydrering og begrenset tilgang til vann	Tolvaptan Teva B.V. kan forårsake bivirkninger forbundet med vann- tap, for eksempel tørste, polyuri, nokturni og polakisuri. Administrasjon av Tolvaptan Teva B.V. induserer kraftig diurese og kan forårsake dehydrering og økninger av serumnatrium. Tolvaptan Teva B.V. er kontraindisert hos pasienter med hypernatremi	Pasienter må ha tilgang til vann (eller andre typer væske) og være i stand til å drikke tilstrekkelige mengder av disse væskene. Pasientene bør også drikke 1–2 glass væske før de legger seg, uavhengig av om de er tørste og de bør fylle på med væske gjennom natten for hver episode med nokturni. Volumstatus skal overvåkes hos pasienter som tar Tolvaptan Teva B.V., siden behandling kan føre til kraftig dehydrering, hvilket øker risikoen for nedsatt nyrefunksjon.
Delvis obstruksjon av urinstrømmen (f.eks. prostatahypertrofi)	Pasienter med delvis obstruksjon av urinstrømmen, for eksempel pasienter med prostatahypertrofi eller redusert vannlating, har økt risiko for å utvikle akutt retensjon.	God urinutskillelse må oppnås før og under behandling med Tolvaptan Teva B.V.
Væske- og elektrolyttubalanse	Administrasjon av Tolvaptan Teva B.V. fremkaller stor akvarese og kan føre til dehydrering og økning i serumnatrium og er derfor kontraindisert hos hypernatremiske pasienter.	Serumkreatinin, elektrolytter og symptomer på elektrolyttubalanse (f.eks. svimmelhet, besvimelse, hjertebank, forvirring, svakhet, ustabil gange, hyperrefleksi, krampeanfoll, koma) må evalueres før og etter start av Tolvaptan Teva B.V. for å overvåke for dehydrering. Væske- og elektrolyttstatus skal overvåkes hos alle pasienter.
Unormale natriumverdier i serum	Unormale natriumverdier før behandling (hyponatremi eller hypernatremi) må korrigeres før initiering av Tolvaptan Teva B.V.-behandling.	Dersom pasienten har unormale natriumverdier før initiering av tolvaptanbehandling (hyponatremi eller hypernatremi) må dette korrigeres før oppstart av behandling med tolvaptan.



Anafylaksi	Anafylaksi er rapportert svært sjelden etter første administrasjon av Tolvaptan Teva B.V.	Hvis en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige allergiske reaksjoner oppstår, må administrasjon av Tolvaptan Teva B.V. avbrytes straks og hensiktsmessig terapi initieres. Siden overfølsomhet er en kontraindikasjon må aldri behandling startes på nytt etter en anafylaktisk reaksjon eller andre alvorlige allergiske reaksjoner.
Laktose- og galaktoseintoleranse	Tolvaptan Teva B.V. inneholder laktose som et hjelpestoff. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose- galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.	
Diabetes mellitus	Tolvaptan Teva B.V. kan forårsake hyperglykemi. Diabetes-pasienter behandlet med Tolvaptan Teva B.V. må derfor behandles med forsiktighet. Dette gjelder spesielt pasienter med utilstrekkelig kontrollert type II diabetes.	Diabetes-pasienter med forhøyet glukosekonsentrasjon (f.eks. over 16,7 mmol/L eller over 300 mg/dl) kan ha pseudohyponatremi. Denne tilstanden må utelukkes før og under behandling med Tolvaptan Teva B.V.
Forhøyet konsentrasjon av urinsyre	Redusert urinsyreclearance i nyrene er en kjent effekt av Tolvaptan Teva B.V.	Urinsyre konsentrasjoner skal evalueres før start av Tolvaptan Teva B.V.-behandling og som indisert under behandling basert på symptomer.



<p>Bruk av legemidler som sannsynlig vil interagere med Tolvaptan Teva B.V., for eksempel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, flukonazol, grapefruktjuice) • CYP3A-induksjoner (f.eks. rifampicin) • CYP3A-substrater (warfarin/ amiodaron) • Digoksin <ul style="list-style-type: none"> • Lege-midler som øker serumkonsentrasjonen av natrium • Vasopres-sinanaloger. <ul style="list-style-type: none"> • Diuretika eller ikke-vann drivende anti-hypertensive legemidler • Transport-substrater 	<p>Tolvaptan Teva B.V. kan potensielt øke eksponeringen for CYP3A-substrater.</p>	<p><i>For fullstendig detaljert informasjon, se preparatomatalen.</i></p>
<p>Effekt av tolvaptan på glomerulær filtreringshastighet (GFR)</p>	<p>Reversibel reduksjon i GFR har vært observert i ADPKD-studier ved initiering av behandling med tolvaptan.</p>	

Trenger jeg å justere dosen av Tolvaptan Teva B.V. hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ?

Tolvaptan Teva B.V. er kontraindisert hos pasienter med anuri.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, selv om ingen studier er utført med kreatininclearance under 10 ml/min eller i dialyse. Risikoen for leverskade hos pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (dvs. eGFR < 20) kan økes; disse pasientene skal overvåkes nøye for hepatotoksisitet.

Dosejustering er ikke påkrevd hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A og B). Det foreligger begrenset informasjon om pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Disse pasientene skal administreres med omhu, og nivået av



leverenzymmer skal overvåkes ved jevne mellomrom. Tolvaptan Teva B.V. skal kun brukes hos cirrhosepasienter når behovet for behandling overgår risikoen med behandling.

Tolvaptan Teva B.V. er kontraindisert hos pasienter med forhøyede leverenzymmer og/eller tegn på leverskade som oppfyller kriteriene for permanent seponering.

Høyere alder har ingen effekt på Tolvaptan Teva B.V.-plasmakonsentrasjonene. Sikkerhet og effekt av Tolvaptan Teva B.V. hos ADPKD-pasienter over 50 år, er ennå ikke fastslått. Tolvaptan anbefales ikke for den pediatriske aldersgruppen.

Hvordan skal jeg behandle pasienter med nedsatt leverfunksjon?

For å redusere risiko for signifikant og/eller irreversibel leverskade, er det påkrevd å ta prøver av levertransaminaser og total bilirubin før initiering av Tolvaptan Teva B.V. Prøver skal tas månedlig i 18 måneder og deretter ved jevne mellomrom (hver 3. måned).

Før initiering:

Hvis en pasient har unormale ALAT-, ASAT- eller total bilirubin-nivåer før initiering av behandling som oppfyller kriteriene for permanent seponering, er bruken av Tolvaptan Teva B.V. kontraindisert. Hvis det oppstår unormale baselineverdier under grensene for permanent seponering,

kan behandling kun initieres hvis de mulige fordelene med behandlingen overgår de mulige risikoene. Leverfunksjonsprøver må tas med hyppigere intervaller.

I løpet de 18 første behandlingsmånedene:

I løpet av de 18 første behandlingsmånedene kan Tolvaptan Teva B.V. kun gis til pasienter når legen har bestemt at leverfunksjonen deres tilsier fortsatt behandling.

Ved symptomer eller tegn som tyder på leverskade eller hvis unormale ALAT- eller ASAT-økninger påvises under behandling, må behandling med Tolvaptan Teva B.V. stanses, og gjentatte prøver, deriblant ALAT, ASAT, total bilirubin og alkalisk fosfatase (ALP) må tas så snart som mulig (ideelt innen 48–72 timer). Fortsett prøvetaking med hyppigere intervaller til symptomer/ tegn/unormale laboratoriefunn stabiliseres eller korrigeres, og Tolvaptan Teva B.V. kan initieres på nytt.

Tolvaptan Teva B.V.-behandling skal stanses ved bekreftelse av økte transaminasenivåer, og permanent seponeres hvis signifikante økninger og/eller kliniske symptomer på leverskade vedvarer. Anbefalte retningslinjer for permanent seponering inkluderer:

- ALAT eller ASAT >8 x ULN.
- ALAT eller ASAT >5 x ULN i over 2 uker.
- ALAT eller ASAT >3 x ULN og total bilirubin >2 x ULN eller internasjonal normalisert ratio (INR) >1,5.
- ALAT eller ASAT >3 x ULN med vedvarende symptomer på leverskade angitt ovenfor.

Dersom nivåene av ALAT og ASAT fortsetter å være under 3 ganger den øvre grensen for normalverdi (ULN), kan behandling med Tolvaptan Teva B.V. gjenopptas fortsette igjen med forsiktighet og med hyppig



monitorering, med de samme eller lavere doser. Nivåene av transaminase synes å stabiliseres under vedvarende terapi hos noen pasienter.

Det er viktig å rapportere bivirkninger forbundet med leverskade, inkludert ASAT- eller ALAT-økninger over 3 x ULN.

Hvilke sikkerhetsspørsmål skal jeg diskutere med pasienter som tar Tolvaptan Teva B.V.?

Leverskade

Pasienter skal informeres om de rutinemessige laboratorieprøvene

som kreves for å monitorere risikoen for leverskade når man tar Tolvaptan Teva B.V. Overvåking for symptomer på leverskade (for eksempel tretthet, anoreksi, kvalme, ubehag øverst til høyre i abdomen, oppkast, feber,

utslett, pruritus, mørk urin eller gulsott) skal også diskuteres. Pasienter skal rådes til å rapportere disse bivirkningene øyeblikkelig.

Vanntap

Tolvaptan Teva B.V. kan forårsake bivirkninger forbundet med vanntap, for eksempel tørste, polyuri, nokturi og pollakiuri. Pasienter skal rådes til å drikke vann eller annen væske før de blir tørste, for å unngå kraftig tørste eller dehydrering. I tillegg skal pasienter rådes til å drikke 1–2 glass væske før de legger seg, uavhengig av hvor tørste de føler seg, samt fylle på med væske om natten ved hver nokturiepisode.

Graviditetsinformasjon

Tolvaptan Teva B.V. er kontraindisert under unnfangelse og graviditet, siden det kan føre til mulig unormal utvikling av fosteret. Det er også kontraindisert ved amming. Pasienter skal rådes til ikke å bli gravide mens de tar Tolvaptan Teva B.V. eller i 30 dager etter at de slutter med Tolvaptan Teva B.V..

Potensielt fertile kvinner skal rådes til å bruke effektiv prevensjonsmetode i minst 4 uker før behandling, under behandling (selv ved doseavbrudd), og i minst 4 uker til etter avslutning av Tolvaptan Teva B.V. Potensielt fertile kvinner skal rådes til å være forsiktige ved bruk av østrogenholdige prevensjonsmidler, siden østrogen antas å være involvert i utviklingen og veksten av levercyster.

Kvinnelige pasienter skal få beskjed om å rapportere til deg øyeblikkelig hvis de blir gravide eller mistenker at de er gravide mens de tar Tolvaptan Teva B.V. eller innen 30 dager etter å ha sluttet med Tolvaptan Teva B.V.. Kvinner skal rådes til ikke å amme mens de tar Tolvaptan Teva B.V. og i én måned etter at de slutter med Tolvaptan Teva B.V.



Hvilke andre hjelpemidler er tilgjengelige for å støtte en mest mulig trygg bruk av Tolvaptan Teva B.V.?

Alle nylig godkjente legemidler krever en risikohåndteringsplan, og enkelte har ytterligere hjelpemidler for å minimere risiko i tillegg til preparatomtalen. I tillegg til denne brosjyren, finnes følgende hjelpemidler for å støtte helsepersonells og pasienters bruk av Tolvaptan Teva B.V. tilgjengelig:, Viktig sikkerhetsinformasjon til pasienter (brosjyre) samt, et pasientkort. Disse beskrives nærmere nedenfor:

Viktig sikkerhetsinformasjon til pasienter (brosjyre):

Brosjyren inneholder et sammendrag av viktig sikkerhetsinformasjon som pasienten må være oppmerksom på under behandling med Tolvaptan Teva B.V. Den skal gis til pasienter slik at de kan lære mer om sikkerhetsaspekter de må være klar over når de tar Tolvaptan Teva B.V. Brosjyren ber også pasienter om å kontakte lege hvis de er bekymret over eventuelle tegn og symptomer på leverskade.

Pasientkort:

Pasientkortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon om Tolvaptan Teva B.V. for pasienter og helsepersonell. Kortet inneholder informasjon om levertoksisitet, kraftig dehydrering og rådgivning dersom slike symptomer oppstår. Pasientkortet skal fylles ut og gis til pasienten av legen eller sykepleieren. Pasienten skal ha det med seg i lommeboken eller håndvesken til enhver tid.

Pasientbrosjyren og pasientkortet kan søkes opp på Felleskatalogen.no (eller bestilles fra Teva Norway AB via post@tevapharm.com)

Hvordan skal jeg rapportere bivirkninger forbundet med Tolvaptan Teva B.V.

Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.

Bivirkninger kan også meddeles til Teva Norway AB direkte på:

post@tevapharm.no eller telefon: +46 66 77 55 90

Hvor kan jeg få tak i mer informasjon?

Preparatomtalen og denne brosjyren er tilgjengelig på www.felleskatalogen.no.