

# Tolvaptan

Indikation autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung



## Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – medizinisches Fachpersonal

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Tolvaptan verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

## Inhalt

Abkürzungen .....	2
Ziel dieses Leitfadens.....	3
Was ist Tolvaptan und wofür ist es indiziert? .....	3
Kontraindikationen.....	3
Dosierung .....	4
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.....	4
Management von Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung .....	4
Leberwertbestimmung .....	5
Vor Behandlungsbeginn: .....	5
Während der ersten 18 Behandlungsmonate: .....	5
Sicherheitsaspekte für Patienten, die Tolvaptan einnehmen .....	6
Leberschädigung .....	6
Wasserverlust und Dehydratationsrisiko .....	6
Informationen zu Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit .....	6
Andere Materialien für die sichere Verwendung .....	7
Checkliste für die Verordnung .....	7
Broschüre zur Aufklärung von Patienten .....	7
Patientenpass .....	7
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Tolvaptan .....	8

## Abkürzungen

ADPKD	Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated glomerular filtration rate)
INR	INR-Wert (International Normalized Ratio)
mg	Milligramm
ml/min	Milliliter pro Minute

## Ziel dieses Leitfadens

Dieser Leitfaden wird verschreibenden und anderen Ärztinnen und Ärzten, die verantwortlich für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) mit Tolvaptan sind, zur Verfügung gestellt.

Dieser Leitfaden soll helfen:

- zu verstehen, wofür Tolvaptan indiziert ist und wie es verwendet wird,
- sich über die wesentlichen Nebenwirkungen von Tolvaptan (insbesondere der idiosynkratischen Lebertoxizität und des Dehydratationsrisikos) und wie sie verhindert, entdeckt und gemanagt werden, zu informieren,
- Patienten unter Tolvaptan mit wichtigen Sicherheitsinformationen zu versorgen und die Notwendigkeit regelmäßigen Monitorings zu erläutern,
- sich über die verfügbaren Materialien zur Unterstützung des sicheren Gebrauchs von Tolvaptan und ihres Zwecks bewusst zu informieren,
- sich über das Meldesystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu informieren.

**Wichtig:** Dieser Leitfaden fasst spezifische, wichtige Informationen zu Tolvaptan zusammen. Vor der Verschreibung oder der Abgabe von Tolvaptan lesen Sie bitte sorgfältig die Fachinformation, die alle wichtigen Informationen zu Tolvaptan enthält, die Sie benötigen.

## Was ist Tolvaptan und wofür ist es indiziert?

Tolvaptan blockiert die Wirkung von Vasopressin am V-2-Rezeptor in der Niere, und wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 4 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen.

## Kontraindikationen

Die Ärztin bzw. der Arzt muss entscheiden, ob der Patient für die Behandlung mit Tolvaptan geeignet ist (siehe Abschnitt 4.3 der Tolvaptan-Fachinformation für die vollständige Information zu den Kontraindikationen der Tolvaptan-Therapie). Aufgrund des Risikos der Hepatotoxizität von Tolvaptan bei der Behandlung der ADPKD sollte Tolvaptan nicht bei Patienten mit einem der folgenden Anzeichen angewendet werden:

- Erhöhte Leberenzyme und/oder Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung vor Behandlungsbeginn, die die Bedingungen zum dauerhaften Absetzen von Tolvaptan erfüllen
- Unfähigkeit oder fehlende Compliance, die monatlichen Leberfunktionstests einzuhalten

Außerdem sollte Tolvaptan nicht bei Patienten eingesetzt werden, auf die Folgendes zutrifft:

- Volumendepletion
- Unfähigkeit Durst zu empfinden oder darauf entsprechend zu reagieren
- Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, Schwangerschaft oder Stillzeit

## Dosierung

Die Anfangsdosis für Tolvaptan bei ADPKD-Patienten beträgt 60 mg pro Tag, aufgeteilt in Dosen von 45 mg + 15 mg (45 mg, die nach dem Aufwachen und vor dem Frühstück, und 15 mg, die acht Stunden später eingenommen werden).

Eine Dosiserhöhung auf ein geteiltes Dosierungsschema von 90 mg (60 mg + 30 mg) pro Tag und, falls toleriert, auf ein geteiltes Dosierungsschema von 120 mg (90 mg + 30 mg) pro Tag, falls toleriert, sollte mit mindestens einer Woche Abstand zwischen den Dosiserhöhungen angestrebt werden. Es ist wichtig, die Tolvaptan-Fachinformation zu befolgen, einschließlich spezieller Beachtung und Information zu anderen Medikamenten und besonderen Patientengruppen (siehe Tolvaptan-Fachinformation, Abschnitt 4.2).

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bitte lesen Sie die Abschnitte 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) der Tolvaptan-Fachinformation, da sie unter anderem die vollständigen und wichtigen Informationen zu Hepatotoxizität und Dehydratation enthalten, die vor der Verschreibung von Tolvaptan beachtet werden müssen.

Tolvaptan war assoziiert mit idiosynkratischen Erhöhungen von Blut-ALT und -AST mit sporadischer Erhöhung des Gesamtbilirubins. Nach Markteinführung von Tolvaptan bei ADKPD wurde über akutes Leberversagen mit der Notwendigkeit einer Lebertransplantation berichtet.

## Management von Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit einer milden oder mäßigen Beeinträchtigung der Leber nicht notwendig (Child-Pugh-Klassen A und B). Es stehen nur begrenzte Informationen zu Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Leber zur Verfügung (Child-Pugh-Klasse C). Diese Patienten sollten mit besonderer Vorsicht behandelt und die Leberenzyme regelmäßig kontrolliert werden. Tolvaptan sollte bei Patienten mit Leberzirrhose nur dann eingesetzt werden, wenn der Nutzen der Behandlung das Risiko überwiegt.

Bei Patienten mit schweren Leberschädigungen müssen der Nutzen und das Risiko der Behandlung mit Tolvaptan sorgfältig beurteilt werden. Die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden und die Leberenzyme müssen regelmäßig kontrolliert werden.

## Leberwertbestimmung

Um das Risiko einer wesentlichen und/oder irreversiblen Leberschädigung zu verringern, ist eine Bestimmung der hepatischen Transaminasen und des Bilirubins notwendig:

- vor Beginn der Tolvaptan-Behandlung,
- monatlich in den ersten 18 Behandlungsmonaten,
- danach in regelmäßigen Abständen (alle drei Monate).

### Vor Behandlungsbeginn:

Leberwerte	Folge
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT oder AST &gt;8 x des oberen Normwertes</li> <li>• ALT oder AST &gt;5 x des oberen Normwertes für mehr als zwei Wochen</li> <li>• ALT oder AST &gt;3 x des oberen Normwertes und Gesamtbilirubin &gt;2 x des oberen Normwertes oder INR [International Normalized Ratio] &gt;1,5</li> <li>• ALT oder AST &gt;3 x des oberen Normwertes mit anhaltenden Symptomen einer Leberschädigung</li> </ul>	Kontraindikation
Erhöhte Leberenzyme, AST und/oder ALT stabil bei nicht mehr als 3 x des oberen Normwertes	Anwendungsbeschränkung <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit besonderer Vorsicht gemeinsam mit der entsprechenden Überwachung verordnen.</li> <li>• häufigere Bestimmung der Lebertransaminasen und des Bilirubins</li> </ul> Behandlung nur einleiten, wenn der mögliche Behandlungsnutzen die potentiellen Risiken übersteigt. Es wird empfohlen, einen Hepatologen hinzuzuziehen.

### Während der ersten 18 Behandlungsmonate:

Während der ersten 18 Behandlungsmonate kann Tolvaptan nur an Patienten verabreicht werden, deren Ärztin oder Arzt entschieden hat, dass die Leberfunktion eine Fortsetzung der Therapie erlaubt.

Leberwerte	Konsequenz
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT oder AST klinisch signifikant anomal erhöht oder</li> <li>• Auftreten von Symptomen oder Anzeichen, die auf eine Leberschädigung hinweisen</li> </ul>	Anwendung von Tolvaptan sofort unterbrechen.  Umgehend Wiederholungstests, einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalische Phosphatase (AP) durchführen (idealerweise innerhalb von 48–72 Stunden)  Testwiederholung so lange häufiger, bis sich die Symptome/Anzeichen/Labortest-Anomalien stabilisiert haben oder abgeklungen sind und Tolvaptan wieder eingesetzt werden kann.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT oder AST &gt;8 x des oberen Normwertes</li> <li>• ALT oder AST &gt;5 x des oberen Normwertes für mehr als zwei Wochen</li> <li>• ALT oder AST &gt;3 x des oberen Normwertes und Gesamtbilirubin &gt;2 x des oberen Normwertes oder INR [International Normalized Ratio] &gt; 1,5</li> <li>• ALT oder AST &gt;3 x des oberen Normwertes mit anhaltenden Symptomen einer Leberschädigung</li> </ul>	Dauerhaftes Absetzen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leberfunktion stabilisiert, wenn ALT- und AST-Serumwerte unter 3 x des oberen Normwertes bleiben</li> </ul>	Erneuter Beginn der Tolvaptan-Behandlung in gleicher oder niedrigerer Dosierung mit häufiger Überprüfung.

Es wurde eine Checkliste für die Verordnung zusammengestellt, die der Ärztin oder dem Arzt bei der Entscheidung helfen soll, ob eine Behandlung bei Patienten, die Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung und erhöhte Leberenzyme aufweisen, fortgesetzt werden kann.

Es ist wichtig, unerwünschte Ereignisse mit einer Leberschädigung, einschließlich eines Anstiegs der AST und ALT über 3 x des oberen Normwertes, zu melden.

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen an

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Fax: +49 228 207-5207, oder elektronisch über das Internet: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden.

oder alternativ an

ratiopharm GmbH

Abteilung Pharmakovigilanz,

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

Fax: 0731 402 - 55 77

E-Mail-Adresse: [safety.germany@teva.de](mailto:safety.germany@teva.de)

## Sicherheitsaspekte für Patienten, die Tolvaptan einnehmen

### Leberschädigung

Patienten müssen über die erforderlichen Routinebluttests aufgrund des Risikos einer Leberschädigung während der Einnahme von Tolvaptan informiert werden. Des Weiteren sollte die Überwachung von Symptomen, die auf eine Leberschädigung hinweisen könnten (wie etwa Ermüdung, Anorexie, Übelkeit, Beschwerden im rechten Oberbauch, Erbrechen, Fieber, Ausschlag, Pruritus, dunkler Urin oder Ikterus), besprochen werden. Patienten sollte geraten werden, diese Nebenwirkungen unverzüglich zu melden, wenn sie auftreten.

### Wasserverlust und Dehydratationsrisiko

Tolvaptan kann Wasserverlust mit Symptomen wie Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie verursachen. Patienten sollten angewiesen werden, Wasser oder andere wässrige Flüssigkeiten zu trinken, bevor sie Durst haben, um übermäßigen Durst oder Dehydratation zu vermeiden.

Darüber hinaus muss dem Patienten empfohlen werden, unabhängig vom Durstgefühl vor dem Zubettgehen ein bis zwei Gläser Flüssigkeit zu sich zu nehmen und bei jeder Nykturie-Episode in der Nacht erneut Flüssigkeit zu trinken.

Es muss sichergestellt werden, dass Patienten sich über Erkrankungen im Klaren sind, die ein erhöhtes Risiko von Wasserverlust bergen wie Erbrechen oder Diarrhoe. Patienten sollen angewiesen werden, sich sofort bei ihrer Ärztin/ihrem Arzt zu melden, wenn sie solche Erkrankungen oder Zeichen oder Symptome von Dehydratation zeigen.

### Informationen zu Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Tolvaptan ist während der Zeugung und Schwangerschaft kontraindiziert, da es Entwicklungsanomalien des Fötus verursachen kann. Es ist auch während der Stillzeit kontraindiziert. Aus diesem Grund sollte Patientinnen

dringend geraten werden, während der Einnahme von Tolvaptan und 30 Tage lang nach dem Absetzen von Tolvaptan nicht schwanger zu werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollte geraten werden, mindestens vier Wochen vor der Therapie, während der Therapie und selbst im Fall von Dosisunterbrechungen sowie mindestens weitere vier Wochen nach dem Absetzen von Tolvaptan eine wirksame und zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung zu verwenden.

Patientinnen müssen gebeten werden, unverzüglich zu melden, wenn sie während der Einnahme von Tolvaptan oder innerhalb von 30 Tagen, nachdem sie Tolvaptan abgesetzt haben, schwanger werden oder glauben, schwanger zu sein. Patientinnen muss empfohlen werden, während der Einnahme von Tolvaptan nicht zu stillen.

Für zusätzliche Informationen siehe Fachinformation Tolvaptan, Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit.

## **Andere Materialien für die sichere Verwendung**

Neben dieser Broschüre stehen medizinischem Fachpersonal und Patienten bei der Verwendung von Tolvaptan eine Checkliste für die Verordnung (Behandlungseinleitung und Monitoring), eine Broschüre zur Aufklärung von Patienten und ein Patientenpass für Patienten zur Verfügung.

### **Checkliste für die Verordnung**

Mit dieser Checkliste soll überprüft werden, ob die Therapie mit Tolvaptan für einen potenziellen Patienten geeignet ist. Sie wird zu Beginn der Behandlung und danach für die regelmäßige Verordnung genutzt. Zu Beginn der Behandlung kann anhand der Checkliste das Vorliegen von Kontraindikationen und die Notwendigkeit besonderer Vorsichtsmaßnahmen überprüft werden. Sie unterstützt das medizinische Fachpersonal außerdem in der Aufklärung der Patienten zum korrekten Gebrauch der Therapie. Während der Therapie erleichtert die Checkliste die Überprüfung wichtiger Parameter und kann die Dosisfindung basierend auf der Verträglichkeit erleichtern.

### **Broschüre zur Aufklärung von Patienten**

Die Patientenbroschüre enthält eine Zusammenfassung der wichtigsten Informationen zur Therapie mit Tolvaptan für die Patienten. Mit ihrer Hilfe kann sich der Patient über Dosierung, korrekte Einnahme und Sicherheitsaspekte informieren. Außerdem wird er darauf aufmerksam gemacht, Zeichen von Leberschädigung sofort der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt zu melden.

### **Patientenpass**

Der Patientenpass enthält wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Patienten und Ersthelfer. Er enthält Informationen zur Hepatotoxizität und schwerwiegenden Dehydratation und Hinweise für den Fall, dass solche Symptome auftreten. Der Patientenpass sollte ausgefüllt und dem Patienten von der verschreibenden Ärztin oder dem verschreibenden Arzt oder der Praxis gegeben werden. Patienten sollten den Patientenpass immer mit sich führen.

## **Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Tolvaptan**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz,  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

Weitere Informationen siehe Fachinformation.