

Ärzte-Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken



Anwendung bei Patienten mit ADPKD (autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung)

Dieser Ärzte*-Leitfaden zur Verordnung und Anwendung von Tolvaptan wurde im Rahmen des Risikomanagement-Plans als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt und als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Es soll damit sichergestellt werden, dass Verschreiber von Tolvaptan bei Indikation ADPKD die entsprechenden Sicherheitsanforderungen kennen und beachten.

Einleitung

Dieser Leitfaden soll Sie bei der fachgerechten Verschreibung von **Tolvaptan** für Ihre Patienten mit **autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD)** unterstützen und soll Ihnen 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 der sicheren Verwendung von Tolvaptan zu informieren,
- sich über das nationale Meldesystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu informieren.

Wichtig:

Dieser Leitfaden beinhaltet eine Zusammenfassung der wichtigsten Informationen zu Tolvaptan bei Indikation ADPKD. Bitte lesen Sie vor der Verschreibung bzw. der Abgabe von Tolvaptan unbedingt auch die aktuelle Fachinformation, die alle wichtigen Informationen enthält, die Sie benötigen.

Gerne können Sie die aktuelle Fachinformation beim Zulassungsinhaber anfordern (Kontakt Daten auf der letzten Seite) oder im Internet im Arzneispezialitätenregister des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen, BASG unter dem Link

<https://aspregrister.basg.gv.at/aspregrister/faces/aspregrister.jspx> einsehen.

Abkürzungsverzeichnis

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

Was ist Tolvaptan und wofür ist es indiziert?	4
Kontraindikationen	4
Dosierung	4
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung	5
Management von Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung	5
Leberwertbestimmung	6
Vor Behandlungsbeginn	6
Während der ersten 18 Behandlungsmonate	7
Wichtige Sicherheitsinformationen für Patienten, die Tolvaptan einnehmen	8
Leberschädigung	7
Wasserverlust und Dehydratationsrisiko	8
Informationen zu Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit	9
Weitere verfügbare Materialien, die Ärzte und Patienten bei einer sicheren Verwendung unterstützen sollen	10
Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Tolvaptan	11

Für eine bessere Lesbarkeit wird in dieser Broschüre überwiegend die männliche Form verwendet („Arzt“ beinhaltet auch „Ärztin“, usw.). Im Allgemeinen, bei nicht geschlechtsspezifischen Aussagen, beinhaltet „Patient“ auch „Patientin“.

Was ist Tolvaptan und wofür ist es indiziert?

Tolvaptan ist ein **Vasopressin-Antagonist**, der speziell die Bindung von Arginin-Vasopressin (AVP) an die V2-Rezeptoren der distalen Bereiche des Nephrons blockiert.

Diese Wirkung 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

Der Arzt muss entscheiden, ob der Patient für die Behandlung mit Tolvaptan geeignet ist (siehe auch Abschnitt 4.3 der Tolvaptan-Fachinformation für die vollständige Information zu den Tolvaptan-Kontraindikationen). 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, welche die Kriterien für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen
- Unfähigkeit oder fehlende Compliance, die monatlichen Leberfunktionstests einzuhalten

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen Bestandteil oder gegen Benzazepin oder Benzazepin-Derivate
- Volumendepletion
- Anurie
- Hybernatriämie
- Unfähigkeit Durst zu empfinden oder nicht auf Durstgefühl reagieren können
- Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, schwanger sind oder stillen.

Dosierung

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

Die Eingangsdosis wird **auftitriert** auf eine geteilte Dosierung von 90 mg (60 mg + 30 mg) pro Tag und anschließend auf eine geteilte Zieldosierung von 120 mg (90 mg + 30 mg) pro Tag, falls toleriert. Zwischen den Titrationen müssen **mindestens wöchentliche Intervalle** liegen. Die Dosistitration muss vorsichtig durchgeführt werden, um eine schlechte Verträglichkeit der hohen Dosen durch zu schnelle Aufdosierung zu verhindern.

Es ist wichtig, die Tolvaptan-Fachinformation zu befolgen, einschließlich spezieller Beachtung und Information über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Fachinformation, Abschnitt 4.5) und besonderen Patientengruppen (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 sorgsam abgewogen werden. Die Patienten müssen sorgfältig überwacht und die Leberenzyme müssen regelmäßig überprüft werden.

Leberwertbestimmung

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

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

Vor Behandlungsbeginn	
Kontrolle der Leberwerte	Maßnahme
<ul style="list-style-type: none"> • ALT oder AST >8facher oberer Grenzwert • ALT oder AST >5 facher oberer Grenzwert für mehr als zwei Wochen • ALT oder AST >3facher oberer Grenzwert und Gesamtbilirubin >2 fachen oberen Grenzwert oder INR [International Normalized Ratio] >1,5 • ALT oder AST >3facher oberer Grenzwert mit anhaltenden Symptomen einer Leberschädigung 	Kontraindikation
Erhöhte Leberenzyme, AST und/oder ALT stabil bei nicht mehr als den 3fachen oberen Grenzwert	Anwendungsbeschränkung <ul style="list-style-type: none"> • mit besonderer Vorsicht gemeinsam mit der entsprechenden Überwachung verordnen. • häufigere Bestimmung der Lebertransaminasen und des Gesamtbilirubins Behandlung nur einleiten, wenn der mögliche Behandlungsnutzen die potentiellen Risiken übersteigt. Es empfiehlt sich, den Rat eines Hepatologen einzuholen.

Während der ersten 18 Behandlungsmonate

Während der ersten 18 Behandlungsmonate kann Tolvaptan nur an Patienten verabreicht werden, deren Leberfunktion nach ärztlichem Befund eine Fortsetzung der Therapie erlaubt.

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

Hinweis:

Es steht Ihnen als Arzt eine Checkliste für die Verordnung zur Verfügung, die Ihnen 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 dem 3fachen Grenzwert, zu melden. Kontaktdaten für die Meldung sind unter „Meldung von Nebenwirkungen“ auf Seite 11 dieser Broschüre zu finden.

Wichtige Sicherheitsinformationen für Patienten, die Tolvaptan einnehmen



Leberschädigung

Patienten müssen über die erforderlichen Routinebluttests aufgrund des Risikos einer Leberschädigung während der Einnahme von Tolvaptan informiert werden. Gleichzeitig 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.

Weisen Sie Ihren Patienten darauf hin, derartige Nebenwirkungen unverzüglich zu melden, wenn diese auftreten.



Wasserverlust und Dehydratationsrisiko

Tolvaptan kann Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Wasserverlust verursachen mit Symptomen wie Durst, Polyurie, Nykturie und Pollakisurie. Deshalb müssen die Patienten Zugang zu Wasser (oder wasserhaltigen Flüssigkeiten) haben und in der Lage sein, ausreichende Mengen dieser Flüssigkeiten zu trinken. Patienten müssen angewiesen werden, Wasser oder andere wasserhaltige Flüssigkeiten zu trinken, bevor sie Durst haben, um übermäßigen Durst oder Dehydratation zu vermeiden.

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

Es muss sichergestellt werden, dass Patienten über Erkrankungen informiert sind, die ein erhöhtes Risiko von Wasserverlust haben wie Erbrechen oder Diarrhoe und sich sofort bei ihrem Arzt melden, wenn sie solche Erkrankungen oder Zeichen oder Symptome von Dehydratation zeigen.



Informationen zu Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Tolvaptan ist während der Planung einer Schwangerschaft und in einer 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 sollten angewiesen 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.

Weitere verfügbare Materialien, die Ärzte und Patienten bei einer sicheren Verwendung unterstützen sollen

Neben diesem Ärzte-Leitfaden stehen Ihnen bei der Verwendung von Tolvaptan ratiopharm® mit Indikation autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung weitere Informationsmaterialien zur Verfügung:

Ärzte-Checkliste für die Verordnung

Mit dieser Checkliste soll überprüft werden, ob die Therapie mit Tolvaptan für einen potenziellen Patienten geeignet ist. Sie soll zu Beginn der Behandlung und danach für die regelmäßige Verordnung genutzt werden und soll Sie außerdem in der Aufklärung Ihrer Patienten zum korrekten Gebrauch der Therapie unterstützen. Während der Therapie soll die Checkliste die Überprüfung wichtiger Parameter und die Dosisfindung basierend auf der Verträglichkeit erleichtern.

Broschüre für Patienten

Die Patientenbroschüre enthält eine Zusammenfassung der wichtigsten Informationen zur Therapie mit Tolvaptan für die Aufklärung Ihrer Patienten. Sie soll dem Patienten über Dosierung, korrekte Einnahme und Sicherheitsaspekte informieren. Außerdem wird er darauf hingewiesen, Zeichen von Leberschädigung sofort dem behandelnden Arzt zu melden.

Patientenkarte

Die Patientenkarte soll dem Patienten vom Arzt ausgehändigt werden, denn sie enthält wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Patienten und Ersthelfer zur Hepatotoxizität und schwerwiegenden Dehydratation sowie Hinweise für den Fall, dass solche Symptome auftreten. Patienten sollten die ausgefüllte Patientenkarte immer bei sich tragen.

Meldung von Nebenwirkungen

Das Melden von (potentiellen) Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Es ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung gemäß den nationalen Anforderungen zu melden.

**Melden Sie bitte an das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen BASG**
Traisengasse 5, 1200 Wien
<http://www.basg.gv.at/>

oder direkt an den Zulassungsinhaber von Tolvaptan ratiopharm®:
ratiopharm Arzneimittel-Vertriebs GmbH
Donau-City-Straße 11, Ares Tower, Top 13
1220 Wien
Tel: +43 (0)1 97007-0
E-Mail: signal@ratiopharm.at

Dieser **Ärzte-Leitfaden** und alle anderen behördlich genehmigten Schulungs- und Informationsmaterialien zu Tolvaptan ratiopharm® sind auf der Internetseite www.ratiopharm.at unter „Produkte“-> „Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial / DHPC“ -> „Tolvaptan“ zum Download verfügbar.

Bei Fragen zu **Tolvaptan ratiopharm®** kontaktieren Sie bitte:

ratiopharm Arzneimittel-Vertriebs GmbH
Donau-City-Straße 11, Ares Tower, Top 13
1220 Wien
Tel: +43 (0)1 97007-0
E-Mail: info@ratiopharm.at

