

Source : USFDA

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

VAPRISOL®

(konivaptanhydrokloridinjektion)

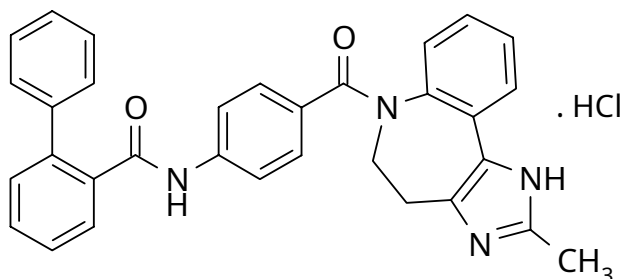
BESKRIVNING

VAPRISOL®(konivaptan hydrochloride injektion) är en icke-peptid, dubbel antagonist av arginin vasopressin (AVP) V_{1A} och V_2 receptorer.

Konivaptanhydroklorid är kemiskt

[1,1'-bifenyl]-2-karboxamid,

N-[4-[(4,5-dihydro-2-metylimidazo[4,5-*d*][1]bensazepin-6(1*H*)-yl)karbonyl]fenyl]-, monohydroklorid med en molekylvikt av 535,04 och molekylformel $C_{32}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl$. Strukturformeln för konivaptanhydroklorid är:



Konivaptanhydroklorid är ett vitt till benvitt eller blekt orange-vitt pulver som är mycket svagt lösligt i vatten (0,15 mg/ml vid 23°C).

Konivaptanhydroklorid-injektion tillhandahålls som en steril vätska i en ampull. Varje ampull kommer att leverera 20 mg konivaptanhydroklorid, 1,2 g propylenglykol, 0,4 g etanol och vatten för injektion, qs mjölksyra tillsätts för pH-justering till 3,0.

Farmakodynamik

Conivaptan hydrochloride är en dubbel AVP-antagonist med nanomolär affinitet för humant V_{1A} och V_2 receptorer in vitro. Nivån av AVP i cirkulerande blod är avgörande för regleringen av vatten- och elektrolytbalansen och är vanligtvis förhöjd vid både evolemisk och hypervolemisk hyponatremi. AVP-effekten förmedlas genom V_2 receptorer, som är funktionellt kopplade till aquaporinkanaler i det apikala membranet i njurens samlingskanaler. Dessa receptorer hjälper till att upprätthålla plasmaosmolalitet inom det normala intervallet. Den dominerande farmakodynamiska effekten av konivaptanhydroklorid vid behandling av hyponatremi är genom dess V_2 antagonism av AVP i njurens samlingskanaler, en effekt som resulterar i akvares eller utsöndring av fritt vatten. De farmakodynamiska effekterna av konivaptanhydroklorid inkluderar ökad utsöndring av fritt vatten (dvs. effektiv vattenclearance [EWC]) i allmänhet åtföljd av ökad nettovätskeförlust, ökad urinproduktion och minskad urinosmolalitet. Studier på djurmodeller av hyponatremi visade att konivaptanhydroklorid förhindrade uppkomsten av hyponatremirelaterade fysiska tecken hos råttor med syndromet olämplig antidiuretisk hormonutsöndring.

Farmakokinetik

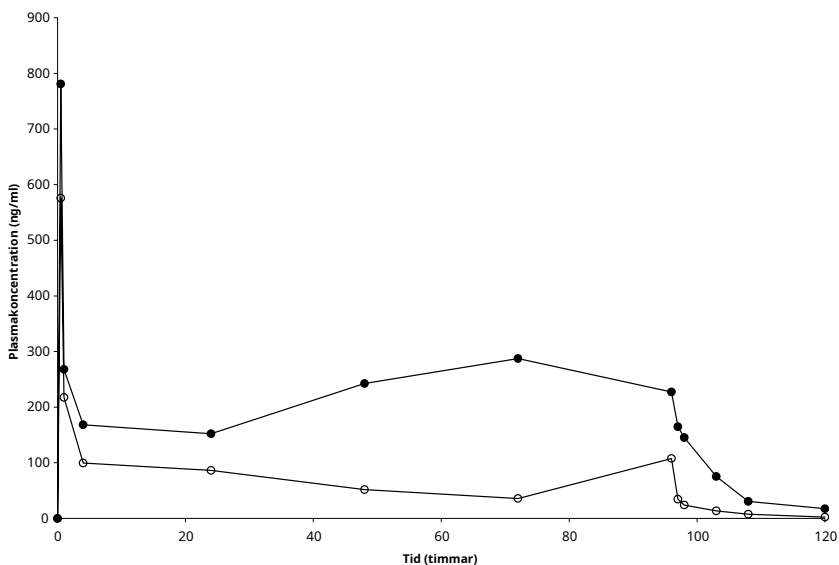
Farmakokinetiken för conivaptan har karakteriserats hos friska försökspersoner, speciella populationer och patienter efter både orala och intravenösa doseringsregimer. Farmakokinetiken för conivaptan efter intravenös infusion (40 mg/dag till 80 mg/dag) och oral administrering är icke-linjär, och konivaptans hämning av sin egen metabolism verkar vara den viktigaste faktorn för icke-linjäriteten. Variabiliteten mellan individer av farmakokinetiken för conivaptan är hög (94 % CV i CL).

Farmakokinetiken för conivaptan och dess metaboliter karakteriserades hos friska manliga försökspersoner som fick conivaptanhydroklorid som en 20 mg laddningsdos (infunderad under 30 minuter) följt av en kontinuerlig infusion av 40 mg/dag i 3 dagar. Genomsnittlig C_{max} för conivaptan var 619 ng/ml och inträffade i slutet av laddningsdosen. Plasmakoncentrationerna nådde ett minimum cirka 12 timmar efter start av laddningsdosen och ökade sedan gradvis under infusionens varaktighet till en medelkoncentration på 188 ng/ml vid slutet av infusionen. Den genomsnittliga terminala eliminationshalveringstiden efter konivaptaninfusion var 5,0 timmar och medelclearance var 15,2 l/timme.

I en öppen säkerhets- och effektstudie karakteriserades farmakokinetiken för conivaptan hos patienter med hypervolemisk eller euvolemisk hyponatremi (åldrar 51-89 år) som fick conivaptanhydroklorid som en laddningsdos på 20 mg (infunderad under 30 minuter) följt av en kontinuerlig infusion av 20 eller 40 mg/dag i 4 dagar.

Medianplasmakonivaptankoncentrationerna visas i figur 1 och farmakokinetiska parametrar sammanfattas i tabell 1.

Figur 1. Medianplasmakoncentration-tidsprofiler efter 20 mg laddningsdos och 20 mg/dag (öppen cirkel) eller 40 mg/dag (nära cirkel) infusion i 4 dagar



Bord 1. Farmakokinetiska parametrar efter 20 mg laddningsdos för 30 minuter och 20 mg/dag eller 40 mg/dag infusion i 4 dagar (Studie 087-CL-080)

| Parameter | IV konivaptan 20 mg/dag | IV konivaptan 40 mg/dag |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Konivaptankoncentration vid slutet av laddningsdosen (ng/ml, efter 0,5 timmar) N Median (intervall) | 12 575,8 (144,5-764,3) | 14 781,1 (194,5-1373,5) |
| Konivaptankoncentration vid slutet av infusionen (ng/ml, vid 96 timmar) N Median (intervall) | 9 107,9 (14,7-588,8) | 11 227,5 (4,5-1454,1) |
| Eliminationshalveringstid (tim) N Median (intervall) | 12 6,7 (3,6-16,9) | 14 8,6 (4,7-25,6) |
| Clearance (L/h) N Median (intervall) | 12 10,1 (2,0-37,6) | 14 9,5 (1,5-42,5) |

Distribution

Konivaptan är i stor utsträckning bundet till humana plasmaproteiner och är till 99 % bundet över koncentrationsintervallet cirka 10 till 1000 ng/ml.

Metabolism och utsöndring

CYP3A4 identifierades som det enda cytokrom P450-isozymer som ansvarar för metabolismen av conivaptan. Fyra metaboliter har identifierats. Den farmakologiska aktiviteten hos metaboliterna vid V_{1a} och V₂receptorer varierade från ungefär 3-50% respektive 50-100% av konivaptan. Den kombinerade exponeringen av metaboliterna efter intravenös administrering av conivaptan är cirka 7 % av den för conivaptan och därför är deras bidrag till den kliniska effekten av conivaptan minimalt.

Efter intravenös (10 mg) eller oral (20 mg) administrering av conivaptanhydroklorid i en massbalansstudie utsöndrades cirka 83 % av dosen i feces som total radioaktivitet och 12 % i urinen under flera dagars uppsamling. Under de första 24 timmarna efter dosering utsöndrades cirka 1 % av den intravenösa dosen i urinen som intakt konivaptan.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion (inklusive ascites, cirros eller portal hypertoni) på elimineringen av conivaptan efter intravenös administrering har inte utvärderats systematiskt. Emellertid har ökad systemisk exponering efter administrering av oralt konivaptan (upp till en genomsnittlig 2,8-faldig ökning) setts hos patienter med stabil cirros och måttligt nedsatt leverfunktion. Intravenös VAPRISOL resulterade i högre exponering för konivaptan än oralt konivaptan, hos försökspersoner utan nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iaktas vid administrering av VAPRISOL till patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på elimineringen av conivaptan efter intravenös administrering har inte utvärderats. Efter administrering av oralt konivaptan var dock AUC för konivaptan upp till 80 %

högre hos patienter med nedsatt njurfunktion ($CL_{cr} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) jämfört med de med normal njurfunktion. Intravenös VAPRISOL resulterade i högre exponering för konivaptan än oralt konivaptan, hos försökspersoner utan nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iaktas vid administrering av VAPRISOL till patienter med nedsatt njurfunktion.

Geriatriska patienter

Efter en oral engångsdos av konivaptanhydroklorid (15, 30 eller 60 mg) var läkemedelsexponeringen (AUC) hos äldre manliga och kvinnliga frivilliga (65 till 90 år) jämförbar med den som observerades hos unga manliga försökspersoner för de 15 och 30 mg doser men ökade nästan 2 gånger vid 60 mg dosen.

I en öppen studie för att bedöma säkerheten och effekten av conivaptan, fick en undergrupp av patienter med geriatrisk hypervolemisk eller euvolemisk hyponatremi (67-89 år) en 20 mg intravenös laddningsdos följt av en 20 mg/dag (N=11) eller 40 mg/dag (N=12) intravenös infusion i 4 dagar.

Mediankoncentrationen av konivaptan i plasma hos dessa patienter vid slutet av laddningsdosinfusionen var 628 ng/ml. Mediankoncentrationen av konivaptan i plasma vid slutet av den 4-dagars kontinuerliga infusionen var 117 och 258 ng/ml för regimerna 20 mg/dag respektive 40 mg/dag.

Pediatriska patienter

Farmakokinetiken för conivaptan hos pediatrika patienter har inte studerats.

Läkemedel-läkemedelsinteraktioner

(se **KONTRAINDIKATIONER** och **FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER:**

Läkemedelsinteraktioner)

CYP3A4

Conivaptan är ett känsligt substrat för CYP3A4. Effekten av ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, på farmakokinetiken för intravenöst konivaptan har inte utvärderats. Samtidig administrering av oralt

conivaptanhydroklorid 10 mg med ketokonazol 200 mg resulterade i en 4- och 11-faldig ökning av Cmax respektive AUC för conivaptan.

Conivaptan är en potent hämmare av CYP3A4. Effekten av conivaptan på farmakokinetiken för CYP3A4-substrat har utvärderats vid samtidig administrering av conivaptan med midazolam, simvastatin och amlodipin. Intravenös konivaptanhydroklorid 40 mg/dag ökade de genomsnittliga AUC-värdena med cirka 2- och 3-faldigt för 1 mg intravenösa respektive 2 mg orala doser av midazolam. Intravenös konivaptanhydroklorid 30 mg/dag resulterade i en 3-faldig ökning av AUC för simvastatin. Oral konivaptanhydroklorid 40 mg två gånger dagligen resulterade i en 2-faldig ökning av AUC och halveringstid för amlodipin.

Digoxin

Samtidig administrering av en dos på 0,5 mg digoxin, ett P-glykoproteinsubstrat, med oral konivaptanhydroklorid 40 mg två gånger dagligen resulterade i en 30 % minskning av clearance och en 79 % och 43 % ökning av digoxin Cmax respektive AUC-värden.

Warfarin

Effekten av intravenöst konivaptan på warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik har inte utvärderats. Den potentiella läkemedelsinteraktionen mellan oralt konivaptan och warfarin, som genomgår huvudmetabolism av CYP2C9 och mindre metabolism av CYP3A4, undersöktes i en klinisk studie.

Effekterna av oral konivaptanhydroklorid 40 mg två gånger dagligen på protrombintiden utvärderades hos patienter som fick stabil oral warfarinbehandling. Efter 10 dagars oral administrering av konivaptan var S- och Rwarfarinkoncentrationerna 90 % och 98 % av de före administrering av konivaptan. Motsvarande protrombintidsvärden efter 10 dagars oral administrering av konivaptan var 95 % av baslinjen. Ingen effekt av oral

conivaptan på farmakokinetiken eller farmakodynamiken för warfarin observerades.

Kaptopril och Furosemid

Effekterna av kaptopril (25 mg) och furosemid (40 mg eller 80 mg en gång dagligen i 6 dagar) på farmakokinetiken för conivaptanhydroklorid (30 mg) utvärderades i separata studier. Farmakokinetiken för conivaptan var oförändrad vid samtidig administrering av antingen kaptopril eller furosemid.

Elektrofysiologi

Effekten av VAPRISOL 40 mg IV och 80 mg IV på QT-intervallet utvärderades efter den första dosen (dag 1) och sista dagen under behandlingen (dag 4) i en randomiserad, enkelblind, parallell grupp, placebo- och positiv kontrollerad (moxifloxacin 400 mg IV) studie på friska manliga och kvinnliga frivilliga i åldern 18 till 45 år. Digitala EKG erhöles vid baslinjen och på dag 1 och 4. Den placebokorrigerade förändringen från baslinjen i individualiserad QT-korrigerig (QTcI) i dosgrupperna VAPRISOL 40 mg och 80 mg på dag 1 var -3,5 msek respektive -2,9 msek. på dag 1 och -2,1 msek för båda dosgrupperna på dag 4. Liknande resultat erhöles med användning av antingen Bazetts eller Fridericias korrigeringsmetoder. Moxifloxacin framkallade en placebokorrigerad förändring från baslinjen i QTcI på +7 till +10 msek på dag 1 respektive 4. **Tabell 2: Individuell QT-korrigerig (QTcI) medelförändring från baslinjen vid dag 4**

| Läkemedel och Dos | QTcI |
|------------------------|------------|
| Placebo | - 3 msek |
| Vaprisol 40 mg IV | - 5,1 msek |
| Vaprisol 80 mg IV | - 5,1 msek |
| Moxifloxacin 400 mg IV | + 7,4 msek |

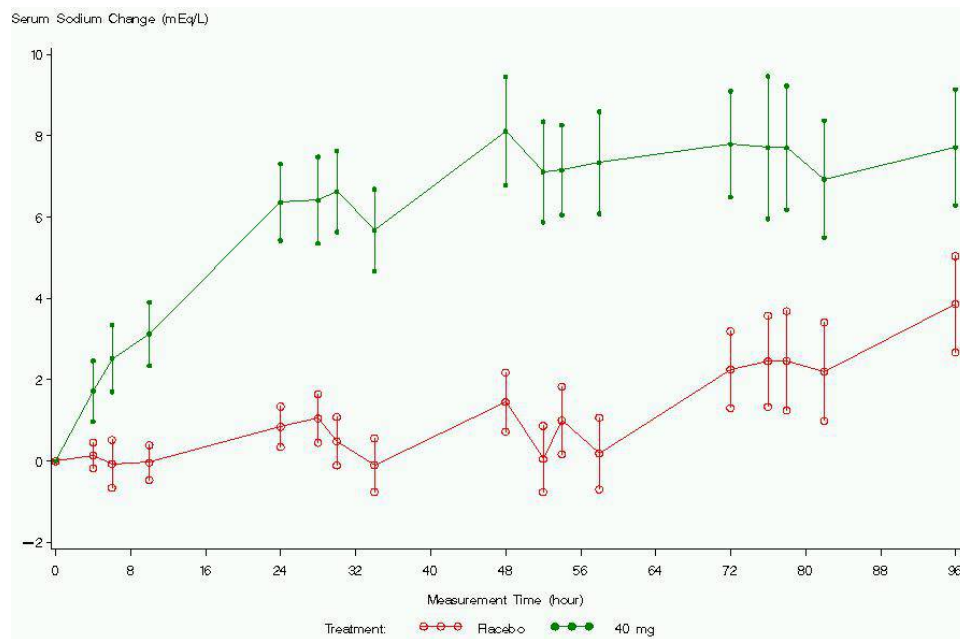
Resultaten av den centrala tendensanalysen av QTc indikerar att VAPRISOL inte hade någon effekt på hjärtrepolarisering.

KLINISKA STUDIER

I en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad, multicenterstudie visade 56 patienter med evolemisk hyponatremi (serumnatrium 115 -130 mEq/L) på grund av en mängd olika bakomliggande orsaker (maligna eller icke-maligna sjukdomar i centrala nervsystemet, lungor, eller buk, hypertoni, hjärtinfarkt, diabetes, artros eller idiopatisk) behandlades i 4 dagar med VAPRISOL eller placebo. Alla patienter fick standardvård för hyponatremi, främst vätskebegränsning (dagligt vätskeintag begränsat till mindre än eller lika med 2,0 liter). Studiedeltagarna randomiserades till att få antingen placebo IV (N=21), eller VAPRISOL 40 mg/dag IV (N=18), eller VAPRISOL 80 mg/dag IV (N=17). VAPRISOL administrerades som en kontinuerlig infusion efter en 30 minuters IV-infusion av en laddningsdos på 20 mg den första behandlingsdagen. Serum- eller plasmanatriumkoncentrationer bedömdes vid före dosering (timme 0) och 4, 6, 10 och 24 timmar efter dos på alla behandlingsdagar. Genomsnittlig natriumkoncentration i serum var 124,0 mEq/L vid studiestart.

Den genomsnittliga förändringen i serumnatriumkoncentrationen från baslinjen under den 4 dagar långa behandlingsperioden visas i figur 2.

Figur 2: Genomsnittlig (SE) förändring från baslinjen i natriumkoncentrationer med VAPRISOL 40 mg/dag



Efter behandling med 40 mg/dag intravenös VAPRISOL, 52 % av patienter uppnådde en ökning med ≥ 4 mEq/L i serumnatriumkoncentration. Den genomsnittliga förändringen från baslinjen i serumnatriumkoncentrationen vid slutet av 2 dagars behandling med VAPRISOL var 5,8 mEq/L (medelkoncentration 129,4 mEq/L). Vid slutet av 4-dagarsbehandlingsperioden var medelförändringen från baslinjen 6,4 mekv/l (medelkoncentration 130,0 mekv/l). Dessutom, efter 2 dagar och 4 dagars behandling med VAPRISOL, uppnådde 39 % (efter 2 dagar) och 67 % (efter 4 dagar) av patienterna en ≥ 6 mEq/L ökning av serumnatriumkoncentrationen eller a normalt serumnatrium av ≥ 135 mekv/l. Ytterligare effektdata sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3. Effektergebnat av behandling med VAPRISOL 40 mg/dag

| Effektvariabel | Placebo N=21 | | VAPRISOL 40 mg/d N=18 | |
|--|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|---------------------|
| | 2 dagar ‡ | 4 dagar | 2 dagar ‡ | 4 dagar |
| Baslinjejusterat serum Na ⁺ -AUC över behandlingens varaktighet (mEq-timme/L) | | | | |
| Medelvärde (SD) | 25,8 (83,19) | 113,3 (256,19) | 222,1 (166,31) | 530,8 (389,49) |
| LS medelvärde \pm SE | 42,6 \pm 31,89 | 152,9 \pm 70,13 | 220,4 \pm 34,24*** | 519,8 \pm 75,31** |
| Antal patienter (%) och medianhändelsetid (h) från första dos av studiemedicin till en bekräftad ≥ 4 mEq/L ökning från Baseline i serum Na ⁺ , [95 % KI] | 8 (27,6 %) Ej uppskattningsbar | | 15 (51,7 %) 21.0***, [6, 30] | |

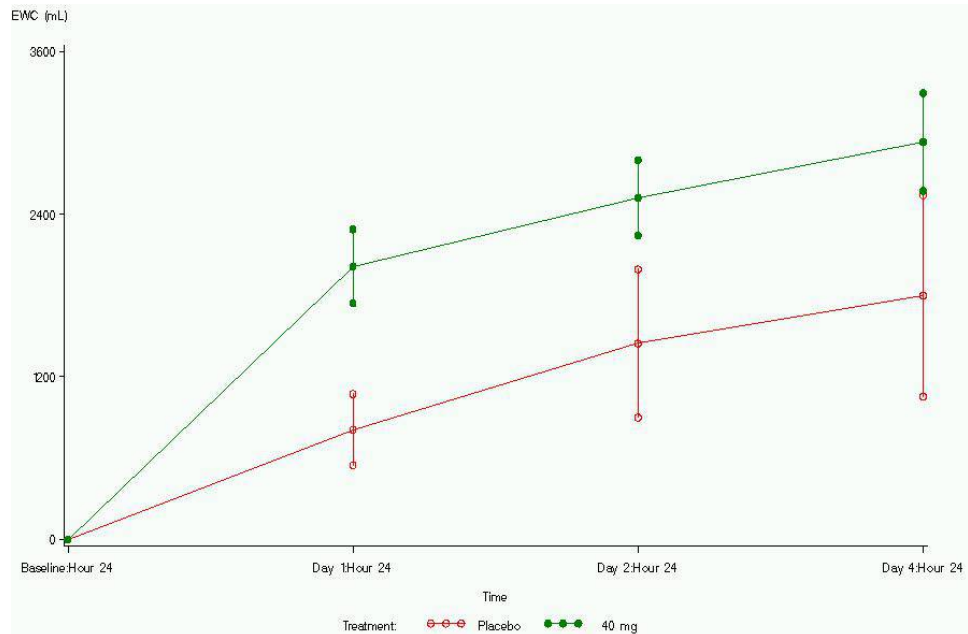
| | | | | |
|--|----------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| Total tid (h) från första dosen av studiemedicin till slutet av behandlingen under vilken patienterna hade en bekräftad ≥ 4 mEq/L ökning av serum Na ⁺ från Baseline | | | | |
| Medelvärde (SD) | 2,5 (5,89) | 17,6 (22,19) | 24,5 (18,11) | 52,5 (34,25) |
| LS medelvärde \pm SE | 4,0 \pm 3,14 | 20,8 \pm 6,34 | 24,1 \pm 3,37*** | 52,1 \pm 6,81** |
| Serum Na ⁺ (mEq/L) | | | | |
| Baslinjemedelvärde (SD) | 124,3 (3,93) | 124,3 (3,93) | 123,6 (4,24) | 123,6 (4,24) |
| Medelvärde (SD) vid slutet av behandlingen Ändra från Baseline till slutet av behandlingen | 125,1 (4,32) | 126,7 (4,82) | 129,4 (4,43) | 130,0 (4,27) |
| Genomsnittlig förändring (SD) | 0,8 (2,56) | 2,4 (4,83) | 5,8 (4,23) | 6,4 (5,23) |
| LS Medeländring \pm SE | 1,2 \pm 0,85 | 2,8 \pm 0,96 | 5,7 \pm 0,91** | 6,1 \pm 1,03* |
| Antal (%) patienter som fick en bekräftad ≥ 6 mEq/L ökning från Baseline i serum Na ⁺ eller ett normalt serum Na ⁺ -koncentration ≥ 135 mEq/L under behandling | 0 (0) | 6 (28,6 %) | 7 (38,9%)** | 12 (66,7%)* |

* P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001 vs placebo

‡ Effektvariabler utvärderades på dag 2 av en 4 dagars behandlingsperiod

Den akvarettiska effekten av VAPRISOL visas i figur 3. Conivaptan gav en baslinjekorrigerad kumulativ ökning av effektiv vattenclearance på över 2900 ml jämfört med cirka 1800 ml med placebo på dag 4.

Figur 3. Baslinjekorrigerad kumulativ effektiv vattenröjning



$$EWC = V \times \left(1 - \frac{U_{Na} + U_K}{P_{Na} + P_K} \right)$$
 där V är urinvolymen (ml/d), U_{Na} är urinens natriumkoncentration, U_K är urin kaliumkoncentration, P_{Na} är plasma/serumnatriumkoncentration och P_K är plasma/serumkaliumkoncentration.

I en öppen studie på patienter med euvolemisk hyponatremi, behandlades 104 patienter under 4 dagar med VAPRISOL 20 eller 40 mg/dag IV som en kontinuerlig infusion efter en 30 minuters IV-infusion av en laddningsdos på 20 mg den första behandlingsdagen. Resultaten visas i tabell 4.

| TABELL 4. EFFEKTIVITET AV BEHANDLING MED VAPRISOL 20 ELLER 40 MG/DAG | | |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| Primär effektmått | 20 mg/dag N=11 | 40 mg/dag N=93 |
| Baslinjejusterat serum Na ⁺ -AUC över behandlingens varaktighet (mEq·timme/L) <small>Medelvärde (SD)</small> | 1 000,2 (34,72) | 648,9 (407,37) |
| Sekundära effektmått | | |
| Antal patienter (%) och medianhändelsetid (h) från första dos av studiemedicin till en bekräftad ≥4 mEq/L ökning från Baseline i serum Na ⁺ , [95 % KI] | 10 (90,9) 12,0 [6,0, 24,8] | 77 (82,8) 24,4 [24,0, 36,0] |
| Total tid (h) från första dosen av studiemedicin till slutet av behandlingen under vilken patienterna hade en bekräftad ≥4 mEq/L ökning av serum Na ⁺ från Baseline <small>Medelvärde (SD)</small> | 78,2 (27,38) | 59,7 (32,94) |
| Serum Na ⁺ (mEq/L) | | |
| Baslinjemedelvärde (SD) | 121,1 (4,16) | 124,1 (4,60) |
| Medelvärde (SD) vid slutet av behandlingen | 133,5 (2,56) | 132,4 (4,20) |
| Genomsnittlig förändring (SD) från baslinje till behandlingsslut | 12,4 (4,75) | 8,4 (5,38) |
| Medelvärde (SD) vid uppföljningsdag 11 | 130,7 (9,44) | 131,9 (5,80) |
| Genomsnittlig förändring (SD) från baslinje till uppföljningsdag 11 | 9,5 (11,42) | 8,0 (6,67) |
| Medelvärde (SD) vid uppföljningsdag 34 | 135,6 (4,76) | 134,4 (5,06) |
| Genomsnittlig förändring (SD) från baslinje till uppföljningsdag 34 | 15,1 (7,77) | 10,6 (6,70) |
| Antal (%) patienter som fick en bekräftad ≥6 mEq/L ökning från Baseline i serum Na ⁺ eller ett normalt serum Na ⁺ -koncentration ≥135 mEq/L under behandling | 10 (90,9 %) | 68 (73,1 %) |

Säkerheten och effektiviteten av VAPRISOL för behandling av kronisk hjärtsvikt har inte fastställts.

INDIKATIONER OCH ANVÄNDNING

VAPRISOL är indicerat för behandling av euvolemisk hyponatremi (t.ex. syndromet med olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon, eller i samband med hypotyreoos, binjurebarksvikt, lungsjukdomar etc.) hos inlagda patienter.

VAPRISOL är inte indicerat för behandling av patienter med kronisk hjärtsvikt (se FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER).

KONTRAINDIKATIONER

VAPRISOL är kontraindicerat till patienter med hypovolemisk hyponatremi och till de som är överkänsliga mot någon av dess komponenter.

Samtidig administrering av VAPRISOL med potenta CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol, itraconazol, klaritromycin, ritonavir och indinavir, är kontraindicerat. (Se FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER: Läkemedelsinteraktioner för detaljer och andra viktiga överväganden)

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

Hyponatremiska patienter med underliggande hjärtsvikt

Säkerheten för VAPRISOL hos patienter med hyponatremi med underliggande kronisk hjärtsvikt har inte fastställts.

Alltför snabb korrigerig av serumnatrium En alltför snabb ökning av natriumkoncentrationen i serum (>12 mEq/L/24 timmar) kan resultera i allvarliga följsjukdomar. I kontrollerade kliniska prövningar av VAPRISOL uppfyllde cirka 9 % av patienterna som fick VAPRISOL i doser på 20-40 mg/dag IV laboriekriterier för alltför snabb korrigerig av serumnatrium, men ingen av dessa patienter hade permanenta neurologiska följsjukdomar. Även om det inte observerats i de kliniska studierna med VAPRISOL, har osmotiskt demyeliniseringssyndrom rapporterats efter snabb korrigerig av låga natriumkoncentrationer i serum. Serumnatriumkoncentration och neurologiskt status bör övervakas på lämpligt sätt under administrering av VAPRISOL, och administrering av VAPRISOL bör avbrytas om patienten utvecklar en oönskat snabb ökning av serumnatrium. Om natriumkoncentrationen i serum fortsätter att stiga ska VAPRISOL inte återupptas.

Nedsatt leverfunktion

Användningen av VAPRISOL till patienter med nedsatt leverfunktion (inklusive ascites, cirros eller portal hypertoni) har inte utvärderats systematiskt.

Ökad systemisk exponering efter oral administrering av conivaptan har setts hos patienter med stabil cirros och måttligt nedsatt leverfunktion. Intravenös VAPRISOL resulterade i högre exponering för konivaptan än oralt konivaptan, hos försökspersoner utan nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas vid administrering av VAPRISOL till patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på elimineringen av conivaptan efter intravenös administrering har inte utvärderats. Efter oral administrering av conivaptan var dock AUC för conivaptan upp till 80 % högre efter en oral engångsdos och 35 % högre vid upprepad oral dosering till patienter med nedsatt njurfunktion ($CL_{cr} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) jämfört med de med normal njurfunktion. Intravenös VAPRISOL resulterade i högre exponering för konivaptan än oralt konivaptan, hos försökspersoner utan nedsatt njurfunktion. Försiktighet bör iakttas vid administrering av VAPRISOL till patienter med nedsatt njurfunktion.

Reaktioner på injektionsstället

Conivaptan kan orsaka betydande reaktioner på injektionsstället, även med rätt utspädning och infusionshastigheter (se Biverkningar). Conivaptan får endast administreras när det är korrekt berett och spätt (se Beredning) via stora vener, och infusionsstället ska växlas var 24:e timme (se Dosering och administrering).

Läkemedelsinteraktioner

(se **KLINISK FARMAKOLOGI: Läkemedelsinteraktioner**)

CYP3A4

Konivaptan är ett substrat för CYP3A4. Samtidig administrering av VAPRISOL och CYP3A4-hämmare kan leda till en ökning av konivaptankoncentrationerna. Konsekvenserna av ökade konivaptankoncentrationer är okända. Samtidig användning av VAPRISOL och potenta CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, ritonavir och indinavir är kontraindicerat.

Konivaptan är en potent hämmare av CYP3A4. VAPRISOL kan öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4. I kliniska prövningar av oral konivaptanhydroklorid inträffade två fall av rabdomyolys hos patienter som också fick en CYP3A4-metaboliserad HMG-CoA-reduktashämmare. Samtidig användning av VAPRISOL och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 bör övervakas noggrant eller så bör kombinationen undvikas. Om ett kliniskt beslut fattas att avbryta samtidig medicinering vid rekommenderade doser, vänta en lämplig tid efter avslutad administrering av VAPRISOL innan du återupptar dessa mediciner.

Digoxin

Samtidig administrering av digoxin, ett P-glykoproteinsubstrat, med oralt konivaptan resulterade i en minskning av clearance och en ökning av digoxin C_{max} och AUC-värden. Därför, om digoxin administreras tillsammans med VAPRISOL, bör läkaren vara uppmärksam på möjligheten av ökning av digoxinnivåer.

Karcinogenes, Mutagenes, Nedsatt fertilitet

Karcinogenicitetsbioanalyser av standardlivstid (104 veckor) utfördes på möss och råttor. Möss gavs orala doser på 3, 10 eller 30 mg/kg/dag hos hanar och 1, 3 eller 10 mg/kg/dag hos honor genom sondmatning. Råttor gavs orala doser på 0,3, 1, 3 eller 10 mg/kg/dag hos hanar och 1, 3, 10 eller 30 mg/kg/dag hos honor genom sondmatning. Ingen ökad förekomst av tumörer observerades vid doser upp till 30 mg/kg/dag hos möss (6 gånger human systemisk exponering av en IV-bolus på 20 mg på dag 1 följt av IV-infusion 40 mg/dag i 3 dagar baserat på AUC-jämförelse) eller råttor (2 gånger human systemisk exponering av en IV-bolus på 20 mg på dag 1 följt av IV-infusion 40 mg/dag i 3 dagar baserat på AUC-jämförelse).

Conivaptan var inte mutagent eller klastogent med eller utan metabolisk aktivering i Ames-testet med *Salmonella typhimurium* och *Escherichia coli*, i humana perifera blodlymfocyter, eller *in vivo* mikrokärnanalys på råtta.

I fertilitetsstudier efter 4 veckors behandling med intravenös bolus på 0,5, 1,25 eller 2,5 mg/kg/dag var den manliga fertiliteten opåverkad. Hos honor som fick IV bolus conivaptan 15 dagar före parning fram till och med dräktighetsdag 7 förekom dock förlängd diestrus, minskad fertilitet och ökad förlust före och efter implantation vid 2,5 mg/kg/dag (systemisk exponering mindre än den terapeutiska dosen).

Graviditet

Graviditetskategori C

Conivaptan har visat sig ha negativa effekter på fostret när det ges till djur under dräktighet vid systemiska exponeringar som är lägre än de som uppnås vid en terapeutisk dos baserad på AUC-jämförelser. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor. VAPRISOL

bör endast användas under graviditet om den potentiella nyttan motiverar den potentiella risken för fostret. Patienten bör informeras om den potentiella faran för fostret. Conivaptan passerar placentan och finns i fostervävnad hos råttor. Fostrets vävnadsnivåer var <10 % av moderns plasmakoncentrationer medan placentanivåerna var 2,2 gånger högre än moderns plasmakoncentrationer, vilket tyder på att konivaptan kan överföras till fostret. Konivaptan som tas upp av fostervävnaden rensas långsamt, vilket tyder på att fosterackumulering är möjlig. Mjölknivåerna var upp till 3 gånger högre än moderns plasmanivåer efter en intravenös dos på 1 mg/kg (systemisk exponering mindre än terapeutisk baserat på AUC-jämförelser).

Hos honråttor som fick en intravenös bolusdos på 0,5, 1,25 eller 2,5 mg/kg/dag konivaptanhydroklorid före parning och fortsättning till dräktighetsdag 7, inträffade förlängd diestrus, minskad fertilitet och ökad pre- och postnatal implantationsförlust vid 2,5 mg/kg/dag (systemisk exponering mindre än den terapeutiska dosen).

Hos dräktiga råttor som gavs intravenösa doser på 0,5, 1,25 eller 2,5 mg/kg/dag från dräktighetsdag 7 till 17 (organogenes), observerades inga signifikanta effekter på modern eller foster vid systemisk exponering som var lägre än terapeutisk exponering baserat på AUC-jämförelser.

Dräktiga råttor gavs intravenös konivaptanhydroklorid i en dos på 2,5 mg/kg/dag (systemisk exponering mindre än terapeutisk baserat på AUC) från dräktighetsdag 7 till och med laktationsdag 20 (avvänjning), och ungarna visade minskad neonatal livsduglighet, avvänjningsindex, försenad tillväxt och fysisk utveckling (inklusive sexuell mognad), och försenad reflexutveckling. Inga märkbara förändringar sågs hos ungar från moder som administrerades konivaptanhydroklorid med 0,5 eller 1,25 mg/kg/dag från samma period. Inga biverkningar på modern sågs

med administrering av konivaptanhydroklorid (0,5, 1,25 eller 2,5 mg/kg/dag från dräktighetsdag 7 till och med amningsdag 20; systemisk exponering mindre än terapeutisk dos baserat på AUC-jämförelser.)

Hos dräktiga kaniner som fick intravenösa doser på 3, 6 eller 12 mg/kg/dag från dräktighetsdag 6 till 18 (organogenes) fanns inga fosterfynd; dock observerades maternell toxicitet i alla grupper (systemisk exponering mindre än den terapeutiska dosen.)

I intravenösa postnatala bolusstudier på råttor observerades minskad neonatal livsduglighet, minskade avvänjningsindex, försenad tillväxt/fysisk utveckling och försenad könsmognad hos avkomman vid 2,5 mg/kg/dag (systemisk exponering mindre än den terapeutiska dosen).

Arbete och leverans

Effekten av conivaptan på förlossning och förlossning hos människor har inte studerats. Konivaptanhydroklorid fördröjde tillförseln till råttor som doserades oralt med 10 mg/kg/dag genom oral sondmatning (systemisk exponering motsvarande den terapeutiska dosen baserad på AUC-jämförelser.) Administrering av konivaptanhydroklorid med 2,5 mg/kg/dag intravenöst ökade peripartum ungmortalitet (systemisk exponering var mindre än den terapeutiska dosen baserat på AUC-jämförelser). Dessa effekter kan vara associerade med konivaptanaktivitet på oxytocinreceptorer hos råttor. Relevansen för människor är oklar.

Ammande kvinnor

Det är inte känt om conivaptan utsöndras i modersmjölk. Eftersom många läkemedel utsöndras i modersmjölk bör försiktighet iakttas när VAPRISOL ges till en ammande kvinna. Conivaptan utsöndras i mjölk och detekteras hos nyfödda när det ges genom intravenös administrering till digivande råttor. Mjölknivåerna av conivaptan hos råttor nådde maximala nivåer 1 timme efter dos efter intravenös administrering och var upp till 3

gångar högre än moderns plasmanivåer. Administrering av conivaptanhydroklorid med 2,5 mg/kg/dag intravenöst ökade dödligheten av peripartum ungar; Den systemiska exponeringen var lägre än den terapeutiska dosen baserat på AUC-jämförelser.

Pediatrik användning

Säkerheten och effekten av VAPRISOL hos pediatrika patienter har inte studerats.

Geriatrisk användning

I kliniska studier av intravenös VAPRISOL administrerad som en 20 mg IV laddningsdos följt av 40 mg/dag IV i 2 till 4 dagar, var 52 % av deltagarna äldre än eller lika med 65 år och 34 % var större än eller lika med 75 år myndig. Generellt sett liknade biverkningsprofilen hos äldre patienter den som sågs i den allmänna studiepopulationen.

NEGATIVA REAKTIONER

De vanligaste biverkningarna som rapporterats vid administrering av VAPRISOL var reaktioner på infusionsstället. I studier på patienter och friska frivilliga förekom reaktioner på infusionsstället hos 52,5 % av försökspersonerna som behandlades med VAPRISOL 40 mg/dag jämfört med 3,3 % i placebogruppen. Majoriteten av reaktionerna var milda och ledde inte till utsättning av läkemedlet. Vissa allvarliga reaktioner på infusionsstället inträffade dock, och reaktioner på infusionsstället var den vanligaste typen av biverkning som ledde till utsättande av VAPRISOL. (Se DOSERING OCH ADMINISTRERING)

Biverkningarna som presenteras i tabell 5 härrör från 72 friska frivilliga och 111 patienter med euvolemisk hyponatremi som fick VAPRISOL 20 mg IV som laddningsdos följt av 40 mg/dag IV under 2 till 4 dagar och från 40 friska frivilliga och 21 patienter med euvolemic hyponatremi som fick placebo. Biverkningarna inträffade hos minst 2 % av patienterna som behandlades med VAPRISOL och med en högre incidens för VAPRISOL-behandlade patienter än för placebobehandlade patienter.

| Tabell 5 | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| IV VAPRISOL: Biverkningar som uppstår i ≥2 % av patienter eller friska frivilliga och VAPRISOL Incidens > Placebo Incidens | | |
| Hyponatremi och studier av friska frivilliga | | |
| Termin | Placebo N=61 n (%) | 40 mg N=183 n (%) |
| Blod- och lymfsystemet | | |
| Anemi NOS | 2 (3,3 %) | 7 (3,8 %) |
| Hjärtsjukdomar | | |
| Förmaksflimmer | 0 | 5 (2,7 %) |
| Gastrointestinala störningar | | |
| Förstoppning | 2 (3,3 %) | 9 (4,9 %) |
| Diarré NOS | 0 | 10 (5,5 %) |
| Torr mun | 2 (3,3 %) | 8 (4,4 %) |
| Illamående | 2 (3,3 %) | 7 (3,8 %) |
| Kräkningar NOS | 0 | 12 (6,6 %) |
| Allmänna störningar och villkor för administrationsplatsen | | |
| Kanylplatsreaktion | 0 | 10 (5,5 %) |
| Ödem perifert | 1 (1,6 %) | 10 (5,5 %) |
| Erytem på infusionsstället | 0 | 9 (4,9 %) |
| Smärta vid infusionsstället | 1 (1,6 %) | 14 (7,7 %) |
| Flebit på infusionsstället | 0 | 29 (15,8 %) |
| Reaktion på infusionsstället | 0 | 37 (20,2 %) |
| Svullnad på infusionsstället | 1 (1,6 %) | 5 (2,7 %) |
| Smärta NOS | 0 | 4 (2,2 %) |
| Pyrexia | 0 | 7 (3,8 %) |
| Törst | 1 (1,6 %) | 18 (9,8 %) |
| Infektioner och angrepp | | |
| Oral candidiasis | 0 | 4 (2,2 %) |
| Lunginflammation NOS | 0 | 5 (2,7 %) |
| Urinvägsinfektion NOS | 1 (1,6 %) | 6 (3,3 %) |
| Metabolism och Nutrition Disorders | | |
| Uttorkning | 0 | 4 (2,2 %) |
| Hyperglykemi NOS | 0 | 5 (2,7 %) |
| Hypoglykemi NOS | 0 | 6 (3,3 %) |
| Hypokalemi | 1 (1,6 %) | 18 (9,8 %) |
| Hypomagnesemi | 0 | 4 (2,2 %) |
| Hyponatremi | 0 | 6 (3,3 %) |
| Störningar i nervsystemet | | |
| Huvudvärk | 2 (3,3 %) | 22 (12,0 %) |
| Psykiatriska störningar | | |
| Förrirrat tillstånd | 1 (1,6 %) | 7 (3,8 %) |
| Sömnlöshet | 0 | 6 (3,3 %) |
| Njur- och urinvägsstörningar | | |
| Hematuri | 1 (1,6 %) | 4 (2,2 %) |
| Pollakiuria | 0 | 11 (6,0 %) |
| Polyuri | 0 | 9 (4,9 %) |
| Hud och subkutana sjukdomar | | |

| | | |
|----------------------|-----------|------------|
| Erytem | 0 | 5 (2,7 %) |
| Vaskulära sjukdomar | | |
| Hypertoni NOS | 0 | 10 (5,5 %) |
| Hypotoni NOS | 1 (1,6 %) | 5 (2,7 %) |
| Ortostatisk hypotoni | 0 | 10 (5,5 %) |
| Flebit NOS | 1 (1,6 %) | 9 (4,9 %) |

Anpassad från MedDRA version 6.0

Säkerheten för VAPRISOL hos patienter med hyponatremi med underliggande kronisk hjärtsvikt har inte fastställts.

DROGSMIBRUK OCH BEROENDE

VAPRISOL har ingen känd potential för psykogent drogmissbruk och/eller beroende.

ÖVERDOSERING

Även om inga data om överdosering hos människor finns tillgängliga, har VAPRISOL administrerats som en laddningsdos på 20 mg på dag 1 följt av kontinuerlig infusion av 80 mg/dag i 4 dagar hos patienter med hyponatremi och upp till 120 mg/dag i 2 dagar vid CHF. patienter. Inga nya toxiciteter identifierades vid dessa högre doser, men biverkningar relaterade till VAPRISOLs farmakologiska aktivitet, t.ex. hypotoni och törst, inträffade oftare vid dessa högre doser.

Vid överdosering, baserat på förväntad överdriven farmakologisk aktivitet, rekommenderas symtomatisk behandling med frekvent övervakning av vitala tecken och noggrann observation av patienten.

DOSERING OCH ADMINISTRERING

VAPRISOL är endast för intravenös användning.

Administrering av VAPRISOL genom stora vener och byte av infusionsställe var 24:e timme rekommenderas för att minimera risken för vaskulär irritation.

Behandling med VAPRISOL bör börja med en laddningsdos på 20 mg IV administrerad under 30 minuter.

Laddningsdosen ska följas av 20 mg VAPRISOL administrerat i en kontinuerlig intravenös infusion under 24 timmar. Efter den första behandlingsdagen ska VAPRISOL administreras i ytterligare 1 till 3 dagar i en kontinuerlig infusion av 20 mg/dag. Om serumnatrium inte stiger med önskad hastighet, kan VAPRISOL titreras uppåt till en dos på 40 mg dagligen, återigen administrerad i en kontinuerlig intravenös infusion.

Den totala varaktigheten för infusion av VAPRISOL (efter laddningsdosen) bör inte överstiga fyra dagar.

Patienter som får VAPRISOL måste ha frekvent övervakning av serumnatrium och volymstatus. En alltför snabb ökning av serumnatrium (>12 mEq/L/24 timmar) kan resultera i allvarliga följsjukdomar. För patienter som utvecklar en oönskat snabb ökning av serumnatrium bör VAPRISOL sättas ut och serumnatrium och neurologiskt tillstånd bör övervakas noggrant. Om serumnatriumet fortsätter att stiga ska VAPRISOL inte återupptas. Om hyponatremi kvarstår eller återkommer och patienten inte har haft några tecken på neurologiska följder av snabb ökning av serumnatrium, kan VAPRISOL återupptas med en reducerad dos. (ser**FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER: Alltför snabb korrigering av serumnatrium**)

För patienter som utvecklar hypovolemi eller hypotoni medan de får VAPRISOL, ska VAPRISOL sättas ut och volymstatus och

vitala tecken bör övervakas ofta. När patienten åter är euvolemi och inte längre är hypotensiv, kan VAPRISOL återupptas med en reducerad dos om patienten förblir hyponatremi.

Förberedelse

Kompatibilitet och stabilitet

Försiktighet: VAPRISOL ska endast spädas med 5% dextrosinjektion.

VAPRISOL är kompatibel med 5% Dextrose Injection och är stabil i upp till 24 timmar efter blandning. **VAPRISOL ska inte blandas eller administreras med Ringers laktatinjektion eller 0,9 % natriumkloridinjektion.**

Kompatibilitet med andra läkemedel har inte studerats; därför ska VAPRISOL inte kombineras med någon annan produkt i samma intravenösa linje eller påse.

Laddar dos

Dra upp 4 mL (20 mg) VAPRISOL (4 mL konivaptanhydrokloridinjektion) och lägg till en infusionspåse innehållande 100 mL 5 % Dextrose Injection, USP. Vänd försiktigt påsen flera gånger för att säkerställa fullständig blandning av lösningen. Innehållet i IV-påsen ska administreras under 30 minuter.

Kontinuerlig infusion

För att förbereda en kontinuerlig IV-infusion innehållande 20 mg konivaptanhydroklorid, dra upp 4 ml (20 mg) från en enda ampull med VAPRISOL och späd i en IV-påse innehållande 250 ml 5% Dextrose Injection, USP. Vänd försiktigt påsen flera gånger för att säkerställa fullständig blandning av lösningen. Innehållet i IV-påsen ska administreras under 24 timmar.

För att förbereda en kontinuerlig IV-infusion innehållande 40 mg konivaptanhydroklorid, dra upp 4 ml (20 mg) från var och en av två ampuller med VAPRISOL (8 ml [40 mg] konivaptanhydrokloridinjektion) och späd i en IV-påse innehållande 250 ml 5 % Dextrose Injection, USP. Vänd försiktigt påsen flera gånger för att säkerställa fullständig blandning av lösningen. Innehållet i IV-påsen ska administreras under 24 timmar.

VAPRISOL-ampullen är endast avsedd för engångsbruk. Kassera oanvänt innehåll i ampullen.

Parenterala läkemedelsprodukter bör inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering, närhelst lösning och behållare tillåter. Om partiklar eller grumlighet observeras ska läkemedelslösningen inte användas.

Den utspädda lösningen av VAPRISOL ska användas omedelbart och administreringen avslutas inom 24 timmar efter blandning.

LAGRING

Butik kl 25°C (77°F); utflykter tillåtna till 15 - 30°C (59-86°F), kontrollerad rumstemperatur (i enlighet med USP). Förvara inte under 15°C (59°F). Ampullerna ska förvaras i kartongbehållaren skyddade från ljus tills de ska användas.

HUR LEVERERAS

VAPRISOL®(conivaptanhydroklorid-injektion) levereras i 4 mL klarglas, enpunktsskurna ampuller. Varje ampull innehåller 20 mg konivaptanhydroklorid.

10 ampuller/kartong (NDC 0469-1601-04)

Endast Rx

Marknadsförs av:

Astellas Pharma US, Inc.

Deerfield, IL 60015-2548

Tillverkad av:

Astellas Tokai Co., Ltd. Yaizu Plant

Shizuoka 425-0072, Japan

december 2005