



Tolvaptan: ein Wirkstoff für zwei unterschiedliche Indikationen

SGN-Jahreskongress 2019

Tolvaptan: ein Wirkstoff für zwei unterschiedliche Indikationen

Der Vasopressin-V2-Rezeptor-Antagonist Tolvaptan (Jinarc®) hat sich in den letzten Jahren in der Behandlung der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) etabliert. Nun wurde der Wirkstoff unter dem Handelsnamen Samsca® in der Schweiz auch zur Behandlung der Hyponatriämie als sekundäre Folge eines SIADH (Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons) zugelassen. Im Rahmen eines Satellitensymposiums konnten sich die Teilnehmer am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Nephrologie über die Behandlung mit Tolvaptan in diesen zwei sehr unterschiedlichen Indikationen informieren.

Seit ca. 3 Jahren steht mit dem Vasopressin-V2-Rezeptor-Antagonisten (V2-RA) Tolvaptan (Jinarc®) in der Schweiz eine spezifische Behandlung für Patienten mit ADPKD zur Verfügung.¹ Vor wenigen Monaten wurde der Wirkstoff unter dem Handelsnamen Samsca® mit einer niedrigen Dosierung zur Behandlung der Hyponatriämie bei Patienten mit SIADH zugelassen.² Am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Nephrologie (SGN) illustrierte Prof. Dr. med. Pierre-Yves Martin vom HUG die faszinierende klinische Entwicklung von Tolvaptan für diese sehr unterschiedlichen Indikationen. «Tolvaptan wurde initial entwickelt und seit 2004 in zahlreichen Ländern zugelassen, um die antidiuretischen Effekte von Vasopressin zu antagonisieren», sagte Prof. Martin an dem von Otsuka unterstützten Satellitensymposium.³ Etwa zeitgleich wurde im Tiermodell der ADPKD entdeckt, dass sich durch die Antagonisierung des V2-Rezeptors die Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) beeinflussen lässt.^{4, 5} Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde ein umfangreiches klinisches Programm durchgeführt, sodass der Wirkstoff 2014 zunächst in Japan und in den darauffolgenden Jahren auch in der EU und in der Schweiz zur spezifischen Behandlung von Patienten mit ADPKD zugelassen werden konnte.

Jinarc® neu auch bei ADPKD im Stadium CKD 4 zugelassen

Über den aktuellen Stand der ADPKD-Behandlung berichtete Prof. Dr. med. Rudolf Wüthrich, Leiter der Klinik für Nephrologie am USZ und Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Nephrologie. Demnach befinden sich verschiedene Wirkstoffe in klinischen Studien. Tol-

vaptan ist aber nach wie vor die einzige zugelassene Behandlung, die gezeigt hat, dass sie das Zystenwachstum und die Abnahme der Nierenfunktion bei Patienten mit ADPKD verzögern kann und darüber hinaus einen positiven Einfluss auf krankheitsassoziierte Symptome wie beispielsweise Schmerzen hat.^{6, 7} «Die Erfahrung mit Tolvaptan in klinischen Studien belaufen sich auf mehr als 10 Jahre», sagte Prof. Wüthrich. Wie eine neuere Analyse mit Follow-up-Daten von bis zu 11 Jahren zeigte, lässt sich die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate durch die Behandlung mit Tolvaptan über viele Jahre hinauszögern.⁸ «Das nährt die Hoffnung, dass ADPKD-Patienten erst später im Krankheitsverlauf eine Nierenersatztherapie benötigen», sagte Prof. Wüthrich.

Wie der Spezialist hervorhob, ist die Behandlung mit Tolvaptan (Jinarc®) seit Ende Oktober 2019 neu auch bei Patienten mit einer CKD im Stadium 4 zugelassen. Die Indikationserweiterung basiert auf den Ergebnissen der REPRIS-Studie.⁹ Diese hatte gezeigt, dass die Behandlung mit Tolvaptan auch im fortgeschrittenen Stadium einer ADPKD zum Erhalt der Nierenfunktion beiträgt. Für die Kostengutsprache ist die angepasste Limitatio des BAG zu beachten, welche neu eine Liste mit Nephrologie-Zentren führt, die die Kriterien zur Vergütung von Tolvaptan (Jinarc®) erfüllen.^{10, 11}

Samsca®: effektive Behandlung der Hyponatriämie infolge eines SIADH

Die Hyponatriämie mit einer Serum-Natriumkonzentration <135 mmol/l ist die häufigste Elektrolytstörung überhaupt und kann in ca. 50% der Fälle auf ein SIADH zurückgeführt werden.¹² «Die Hyponatriämie hat viele Gesichter», sagte PD Dr.

med. Volker Burst von der Universitätsklinik Köln, der über seine Erfahrungen mit Tolvaptan (Samsca®) sprach. Die klinische Symptomatik ist abhängig vom Ausmass und der Geschwindigkeit, mit der sich die Hyponatriämie entwickelt. Während die Behandlung der schweren Hyponatriämie mit Notfallsymptomen wie Bewusstseins Einschränkungen, Krämpfen und Koma unumstritten sei, bleibe eine milde bis moderate Hyponatriämie oft unbehandelt. «Der Grund dafür ist, dass die Patienten entweder asymptomatisch sind oder die Hyponatriämie aufgrund von unspezifischen Allgemeinsymptomen wie beispielsweise Kopfschmerzen, Übelkeit oder Aufmerksamkeitsstörungen übersehen wird.»

In den letzten Jahren hat man versucht, die Folgen einer Hyponatriämie besser zu untersuchen und zu beschreiben. So konnten Renneboog et al. in einer Studie zeigen, dass eine milde chronische Hyponatriämie bei älteren Personen mit einer deutlich erhöhten Sturzrate einherging.¹³ Als Ursache wurden Gangstörungen und eine eingeschränkte Aufmerksamkeit als Folge der Elektrolytstörung vermutet. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt eine Studie bei 122 Patienten mit milder Hyponatriämie, die nach einem Sturz hospitalisiert werden mussten.¹⁴ «Bei einer genaueren Analyse hält das Konzept einer asymptomatischen Hyponatriämie nicht stand», sagte der Nephrologe und sprach sich für die Korrektur einer milden Hyponatriämie aus.

Lebensqualität nimmt nach Korrektur der Hyponatriämie zu

Die Notfallbehandlung der schweren Hyponatriämie erfolgt üblicherweise mit hypertoner Kochsalzlösung (NaCl 3%). Die klassische Behandlung der leichten, wenig symptomatischen Hyponatriämie im Rah-

men eines SIADH ist die Flüssigkeitsrestriktion.¹⁵ Der Effekt der Behandlung ist allerdings begrenzt: Bei einer Trinkmenge von <500 ml/24 Std. steigt das Serum-Na⁺ pro Tag durchschnittlich um 2,3 mmol/l an. Eine weitere Behandlungsoption ist die Induktion einer osmotischen Diurese. «Die Einnahme der dazu notwendigen Mengen an Salz bzw. Harnstoff wird von den Patienten jedoch oft nur für kurze Zeit toleriert», sagte der Spezialist.

Mit dem nun auch in der Schweiz seit September 2019 zugelassenen V2-RA Tolvaptan (Samsca®) steht eine neue Therapieoption zur Verfügung. Die Zulassung von Tolvaptan erfolgte basierend auf den Ergebnissen der beiden multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien SALT-1 und -2.^{16, 18} Diese zeigten, dass das Serum-Na⁺ bei Patienten mit euvolämischer Hyponatriämie nach 4 Tagen und über die gesamte Studiendauer von 30 Tagen (primäre Endpunkte) unter der Behandlung mit Tolvaptan signifikant stärker zugenommen hatte als unter Placebo ($p < 0,001$ für beide). Die Ergebnisse der 2-jährigen open-label durchgeführten Verlängerungsstudie SALTWATER demonstrierten, dass das Serum-Na⁺ auch unter einer Langzeittherapie mit Tolvaptan stabil blieb.¹⁷ Die Behandlung mit Tolvaptan hatte aber nicht nur einen Einfluss auf die Hyponatriämie. Wie die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mithilfe des SF-12-Fragebogens erfasst wurde, zeigte, verbesserte sich durch die Korrektur des Serum-Na⁺ auch die physische und psychische Gesundheit der Betroffenen.¹⁸

Überkorrekturen vermeiden

Wie eine Analyse bei mehr als 1500 Patienten mit einem SIADH, die in das mithilfe von Otsuka initiierte Hyponatriämie-Register in den USA und der EU einge-

schlossen wurden, zeigte, war Tolvaptan zur Korrektur des Serum-Na⁺ vergleichbar effektiv wie die Behandlung mit hypertoner Kochsalzlösung.¹⁹ Das Auftreten von Überkorrekturen, definiert als Zunahme des Serum-Na⁺ um >10 mmol/l/d, wurde am häufigsten unter der Behandlung mit hypertoner Kochsalzlösung beobachtet, gefolgt von Tolvaptan.

Das Auftreten von Überkorrekturen scheint einer Untersuchung zufolge mit Tolvaptan unter «Real life»-Bedingungen häufiger beobachtet zu werden als in klinischen Studien.²⁰ Dazu sagte der Spezialist: «Tolvaptan ist ein sehr effektives Medikament und man muss wissen, wie man es richtig anwendet.»

Um das Risiko einer Überkorrektur zu minimieren, sollten während der Titrationphase der Volumenstatus und das Serum-Na⁺ engmaschig überprüft werden: Etwa 4–6 Stunden nach dem Therapiebeginn mit Tolvaptan sollte das Serum-Na⁺ kontrolliert werden. Die Zunahme des Serum-Na⁺ sollte 6 mmol/l in 6 Stunden oder 8 mmol/l in 6–12 Stunden nicht überschreiten. Ein zu starker Anstieg des Serum-Na⁺ kann durch eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr vermieden werden.² Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer ausgeprägten Hyponatriämie. «Je niedriger das Serum-Natrium ist, desto grösser ist das Risiko einer Überkorrektur», sagte PD Dr. Burst.¹⁸ Ein «One-fits-all approach» existiert nicht: «Wie bei anderen Therapien auch muss die Behandlung mit Samsca® personalisiert werden.» ■

Bericht:
Regina Scharf, MPH
Medizinjournalistin

Quelle:

Satellitensymposium «Explore the role of Tolvaptan in very distinct disease areas» von Otsuka Pharmaceutical (Schweiz) GmbH, 51. Jahreskongress der Schweizeri-

schen Gesellschaft für Nephrologie, 4.–6. Dezember 2019, Interlaken

Literatur:

- 1 Fachinformation Jinarc®: www.swissmedinfo.ch
- 2 Fachinformation Samsca®: www.swissmedinfo.ch
- 3 Yamamura Y et al.: OPC-21268, an orally effective, non-peptide vasopressin V1 receptor antagonist. *Science* 1991; 252: 572–4
- 4 Yamaguchi T et al.: Renal accumulation and excretion of cyclic adenosine monophosphate in a murine model of slowly progressive polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 703–9
- 5 Gattone VH et al.: Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003; 9: 1323–6
- 6 Torres VE et al.: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407–18
- 7 Torres VE et al.: Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 477–89
- 8 Edwards ME et al.: Long-term administration of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 1153–61
- 9 Torres VE et al.: Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1930–42
- 10 Spezialitätenliste des Bundesamtes für Gesundheit; <http://www.spezialitaetenliste.ch/>
- 11 <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/Arzneimittel/Referenzdokumente-zur-Spezialitaetenliste.html>
- 12 Cuesta M, Thompson CJ: The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 175–87
- 13 Renneboog B et al.: Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119: 71.e1–8
- 14 Decaux G: Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med* 2006; 119 (Suppl 1): S79–82
- 15 Spasovski G et al.: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1–47
- 16 Schrier RW et al.: Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099–112
- 17 Berl T et al.: Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705–12
- 18 Verbalis JG et al.: Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 725–32
- 19 Verbalis JG et al.: Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Med* 2016; 129: 537.e9–537.e23
- 20 Tzoulis P et al.: Real-life experience of tolvaptan use in the treatment of severe hyponatraemia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol* 2016; 84: 620–6

Kurzfachinformation

Jinarc® (Tolvaptan). Indikation: Verlangsamung der Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) (Stad. 1–4 zu Behandlungsbeginn) mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung. Dosierung: 2 x täglich als geteilte Dosis von 45 mg + 15 mg (Anfangsdosis), Dosistitration auf 60 mg + 30 mg oder 90 mg + 30 mg. Die Patienten müssen die höchste verträgliche Dosis Tolvaptan erhalten. Die Tolvaptan-Therapie darf nur von Ärzten eingeleitet und beaufsichtigt werden, die Erfahrung in der Behandlung von ADPKD haben und denen die Risiken einer Tolvaptan-Behandlung einschliesslich der Hepatotoxizität sowie die notwendigen Überwachungsmaßnahmen vollumfänglich bekannt sind. Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Benzazepin- oder Benzazepinderivate oder sonstige Bestandteile; erhöhte Leberenzyme u./o. Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung vor der Einleitung der Behandlung, die die Anforderungen für ein dauerhaftes Absetzen von Tolvaptan erfüllen; Volumendepletion; Hyponatriämie; Anurie; Patienten, die Durst nicht wahrnehmen, oder auf Durst nicht reagieren können; Schwangerschaft; Stillzeit. Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen: Tolvaptan wurde mit idiosynkratischen Zunahmen der Alanin- und Aspartat-Aminotransferase (ALT und AST) Spiegel und in seltenen Fällen mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Gesamtbilirubins (BT) in Verbindung gebracht. Im Rahmen der Post-Marketing Erfahrung mit Tolvaptan in ADPKD wurde über akutes Lebersversagen, das eine Lebertransplantation erforderte, berichtet. Um das Risiko von erheblichen und/oder irreversiblen Leberschäden zu verringern, sind Bluttests zur Bestimmung der Lebertransaminasen und des Bilirubins vor Beginn der Behandlung mit Jinarc, danach monatlich für 18 Monate und danach regelmässig alle 3 Monate erforderlich. Die gleichzeitige Überwachung auf Symptome, die auf Leberschäden hinweisen können (wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Beschwerden im rechten Oberbauch, Erbrechen, Fieber, Hautausschlag, Juckreiz, dunkler Urin oder Gelbsucht), wird empfohlen. Dehydrierung, Harnausschlussobstruktion, Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, abnormale Serumnatriumspiegel, Anaphylaxie, Diabetes mellitus, erhöhte Harnsäurewerte, CYP3A- und P-gp-Induktoren. Interaktionen: Mässige oder starke CYP3A-Inhibitoren; starke CYP3A- und P-gp-Induktoren; CYP3A-, CYP2C9-, P-gp- und Transporter-Substrate; Diuretika oder nicht diuretische Antihypertensiva; Vasopressin-Analoga. Unerwünschte Wirkungen: sehr häufig: Polydipsie, Kopfschmerzen, Schwindel, Durchfall, Mundtrockenheit, Nykturie, Pollakisurie, Polyurie, Müdigkeit, Durst; häufig: Dehydratation, Hyponatriämie, verminderter Appetit, Hyperurikämie, Hyperglykämie, Schlaflosigkeit, Herzklappen, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Blähungen, Verstopfung, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, gestörte Leberfunktion, Exanthem, Juckreiz, Muskelkrämpfe, Asthenie, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Gewichtsabnahme. Packungen: 28 Tabletten: 15, 30 mg Tolvaptan. 56 Tabletten: 28 x 45 mg + 28 x 15 mg Tolvaptan. 56 Tabletten: 28 x 60 mg + 28 x 30 mg Tolvaptan. 56 Tabletten: 28 x 90 mg + 28 x 30 mg Tolvaptan. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation, die auf der Homepage von Swissmedic unter www.swissmedinfo.ch publiziert ist. Abgabekategorie: A, Zulassungsinhaber: Otsuka Pharmaceutical (Schweiz) GmbH, Sägereistrasse 20, 8152 Glattbrugg. Stand: Nov 2019 (v004).

Die SIADH*-Hyponatriämie: SCHWIERIG ZU ERKENNEN. EINFACH ZU THERAPIEREN.^{1,2}

* Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons

Samsca® – die einzige zugelassene Therapie der Hyponatriämie infolge eines SIADH^{*3}

- Samsca® – einfache 1x tägliche orale Therapie³
- Samsca® – korrigiert die Hyponatriämie zuverlässig und anhaltend^{1,2}
 - Verbesserung des Allgemeinbefindens gemäss SF-12 Fragebogen¹
 - Verkürzung des Krankenhausaufenthalts¹ (Post-hoc-Analyse)



1. Verbalis JG, et al.; Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.; Eur J Endocrinology. 2011; 164(5):725-732;
2. Berl T, et al.; Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia.; J Am Soc Nephrol. 2010 Apr;21(4):705-12; 3. Aktuelle Fachinformation Samsca® (www.swissmedinfo.ch)

Samsca® (Tolvaptan) Kurzfachinformation. Indikation: Samsca® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH).
Dosierung: Die Anwendung von Samsca erfolgt einmal täglich vorzugsweise morgens, unabhängig von Mahlzeiten. Da eine Dosistitrationsphase mit engmaschiger Überwachung des Serumnatriumspiegels und des Volumenstatus notwendig ist, muss die Behandlung mit Samsca im Krankenhaus eingeleitet und wiederaufgenommen werden. Die Anfangsdosis beträgt 15 mg Tolvaptan einmal täglich. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit auf maximal 60 mg einmal täglich erhöht werden. In der Titrationsphase sind die Patienten auf Serumnatrium und Volumenstatus zu überwachen. **Kontraindikation:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Benzazepin- oder Benzazepinderivate oder sonstige Bestandteile; Volumendepletion; Hypovolämische Hyponatriämie; Hypernatriämie; Anurie; Unfähigkeit, Durst zu empfinden oder auf Durst zu reagieren; Schwangerschaft; Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Tolvaptan wurde im Zusammenhang mit einer dringenden Notwendigkeit einer akuten Erhöhung des Serumnatriumspiegels nicht untersucht. Die Behandlung von Tolvaptan kann zu schwerer Dehydratation führen, weshalb der Volumenstatus der Patienten überwacht werden muss und Patienten in der Lage sein müssen, ausreichende Mengen Flüssigkeit zu trinken. Wenn eine Dehydratation bemerkt wird, müssen angemessene Massnahmen ergriffen werden, wie z. B. Unterbrechung der Behandlung oder Reduzierung der Dosis von Tolvaptan und Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr. Der Flüssigkeits- und Elektrolytstatus muss bei allen Patienten und besonders bei Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz überwacht werden; Tolvaptan kann einen zu raschen Anstieg des Serumnatriumspiegels verursachen (≥ 12 mmol/l pro 24 Stunden); deshalb muss die Überwachung des Serumnatriumspiegels bei allen Patienten spätestens 4-6 Stunden nach Einleitung der Behandlung begonnen werden. In den ersten 1-2 Tagen und bis zur Stabilisierung der Tolvaptan-Dosis müssen der Serumnatriumspiegel und der Volumenstatus mindestens alle 6 Stunden überwacht werden. Wenn die Natriumkorrektur 6 mmol/l in den ersten 6 Stunden nach Verabreichung bzw. 8 mmol/l in den ersten 6-12 Stunden übersteigt, ist die Möglichkeit einer zu raschen Natriumkorrektur in Erwägung zu ziehen. Der Serumnatriumspiegel dieser Patienten soll häufiger überwacht werden, und die Verabreichung einer hypotonen Flüssigkeit wird empfohlen. Wenn der Serumnatriumspiegel ≥ 12 mmol/l innerhalb von 24 Stunden oder ≥ 18 mmol/l innerhalb von 48 Stunden ansteigt, ist die Behandlung mit Tolvaptan zu unterbrechen oder zu beenden und anschliessend eine hypotone Flüssigkeit zu verabreichen; Harnwegsobstruktion; Anaphylaxie; Lactose; Diabetes mellitus; erhöhte Harnsäurewerte; Hepatotoxizität; CYP3A-Induktoren; Samsca® ist nicht zur Anwendung bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) indiziert. **Interaktionen:** Mässige oder starke CYP3A-Inhibitoren; starke CYP3A- und P-gp-Induktoren; andere Hyponatriämie-Therapien und Arzneimitteln, die zu einer Erhöhung der Natriumkonzentration im Serum führen; P-gp- und Transporter-Substrate; Diuretika; Vasopressin-Analoga. **Unerwünschte Wirkungen:** sehr häufig: Übelkeit, Durst, rasche Hyponatriämiekorrektur, die manchmal zu neurologischen Symptomen führt. häufig: Polydipsie, Dehydratation, Hyperkaliämie, Hyperglykämie, verminderter Appetit, orthostatische Hypotonie, Obstipation, Mundtrockenheit, Ecchymosis, Pruritus, Pollakisurie, Polyurie, Asthenie, Pyrexie, Kreatinin im Blut erhöht, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Hypoglykämie, Hypernatriämie, Hyperurikämie, Synkope, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Unwohlsein, Diarrhoe, Blut im Urin nachweisbar. **Packungen:** 10 Tabletten: 15mg Tolvaptan. 10 Tabletten: 30mg Tolvaptan. Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation, die auf der Homepage von Swissmedic unter www.swissmedinfo.ch publiziert ist. **Abgabekategorie:** B, **Zulassungsinhaber:** Otsuka Pharmaceutical (Switzerland) GmbH, Sägereistrasse 20, 8152 Glattbrugg. **Stand:** Mai 2019 (v001).