

**Tolvan™**

Tolvaptan INN Tablet

#### DESCRIPTION

**Tolvan™** is a preparation of Tolvaptan. Tolvaptan is a selective vasopressin V<sub>2</sub>-receptor antagonist that specifically blocks the binding of arginine vasopressin (AVP) at the V<sub>2</sub>-receptor of the distal portions of the nephron. Tolvaptan affinity for the human V<sub>2</sub>-receptor is 1.8 times that of native AVP. Tolvaptan affinity for the V<sub>2</sub>-receptor is 29 times greater than for the V<sub>1a</sub>-receptor. When taken orally, Tolvaptan inhibits the binding of vasopressin at the V<sub>2</sub>-receptor in the kidney. The decreased binding of vasopressin to the V<sub>2</sub>-receptor lowers adenylate cyclase activity resulting in a decrease in intracellular adenosine 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) concentrations. In human ADPKD cyst epithelial cells, Tolvaptan inhibited AVP-stimulated in vitro cyst growth and chloride-dependent fluid secretion into cysts. In animal models, decreased cAMP concentrations were associated with decreases in the rate of growth of total kidney volume and the rate of formation and enlargement of kidney cysts. Inhibition of the V<sub>2</sub>-receptor in the kidney epithelial cells also prevents aquaporin 2 containing vesicles from fusing with the plasma membrane, which in turn results in an increase in free water clearance, i.e., aquaresis, and a decrease in urine osmolality. Tolvaptan metabolites have no or weak antianxiety activity for human V<sub>2</sub>-receptors, compared with Tolvaptan. In vitro studies have found both enantiomers of Tolvaptan to be equally potent at the V<sub>2</sub> receptor.

#### INDICATIONS

**Tolvan™** is indicated

- For the treatment of hypervolemic and euvolemic hyponatremia including patients with heart failure and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH).
- To slow the progression of kidney enlargement and kidney function decline in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD).

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

##### Hypervolemic or Euvolemic Hyponatremia:

The recommended starting dose for **Tolvan™** is15 mg administered once daily without regard to meals. Dosage may be increased at intervals ≥24 hr to 30 mg once daily, and to a maximum of 60 mg once daily as needed to raise serum sodium. Patients receiving **Tolvan™** should be advised to ingest fluid in response to thirst.

##### Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD):

**Tolvan™** is to be administered twice daily in split dose regimens. The initial dosage for **Tolvan™** is 60 mg orally per day as 45 mg taken on waking and 15 mg taken 8 hours later. Titrate to 60 mg plus 30 mg then to 90 mg plus 30 mg per day if tolerated with at least weekly intervals between titrations. Patients may down-titrate based on tolerability. Encourage patients to drink enough water to avoid thirst or dehydration. The morning dose is to be taken at least 30 minutes before the morning meal. The second daily dose can be taken with or without food. According to these split dose regimens the total daily doses are 60 mg, 90 mg, or 120 mg.

#### CONTRAINDICATIONS

Tolvaptan is contraindicated in the following conditions:

- Hypersensitivity to the active substance
- History of signs or symptoms of significant liver impairment or injury, does not include uncomplicated polycystic liver disease
- Taking strong CYP3A inhibitors
- With uncorrected abnormal blood sodium concentrations
- Unable to sense or respond to thirst
- Hypovolemia
- Uncorrected urinary outflow obstruction
- Anuria

#### SIDE EFFECTS

- Thirst • Polyuria • Nocturia • Polydipsia • Dry mouth • Constipation and hyperglycemia

#### PRECAUTIONS AND WARNINGS

- **Too Rapid Correction of Serum Sodium Can Cause Serious Neurologic Sequelae:** Osmotic demyelination syndrome is a risk associated with too rapid correction of hyponatremia (e.g., >12 mEq/L/24 hours). In susceptible patients, slower rates of correction may be advisable.
- **Liver Injury:** Tolvaptan can cause serious and potentially fatal liver injury. Patients with symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice should discontinue treatment. Limit duration of therapy with Tolvaptan to 30 days. Avoid use in patients with underlying liver disease, including cirrhosis, because the ability to recover from liver injury may be impaired.
- **Dehydration and Hypovolemia:** Tolvaptan therapy induces copious aquaresis, which is normally partially offset by fluid intake. Dehydration and hypovolemia can occur, especially in potentially volume depleted patients receiving diuretics or those who are fluid restricted. In patients receiving Tolvaptan who develop medically significant signs or symptoms of hypovolemia, interrupt or discontinue Tolvaptan therapy and provide supportive care with careful management of vital signs, fluid balance and electrolytes. Patients receiving Tolvaptan should continue ingestion of fluid in response to thirst.
- **Co-administration with Hypertonic Saline:** Concomitant use with hypertonic saline is not recommended.
- **Hyperkalemia or Drugs that Increase Serum Potassium:** Treatment with Tolvaptan is associated with an acute reduction of the extracellular fluid volume which could result in increased serum potassium. Serum potassium levels should be monitored after initiation of Tolvaptan treatment in patients with a serum potassium >5 mEq/L as well as those who are receiving drugs known to increase serum potassium levels.
- **Acute Urinary Retention with outflow of Obstruction:** Patients with partial obstruction of urinary outflow, for example, patients with prostatic hypertrophy or impairment of micturition, have an increased risk of developing acute retention. Do not administer Tolvaptan in patients with uncorrected urinary outflow obstruction.

#### USE IN SPECIAL POPULATION

##### Pregnancy and Lactation

Available data with **Tolvan™** use in pregnant women are insufficient to determine if there is a drug associated risk of adverse developmental outcomes. According to animal studies, Tolvaptan may cause fetal harm. Pregnant women should be advised of the potential risk to the fetus. Because of the potential for serious adverse reactions, including liver toxicity, electrolyte abnormalities (e.g., hypernatremia), hypotension, and volume depletion in breastfed infants, women should be advised not to breastfeed during treatment with **Tolvan™**.

#### PEDIATRIC USE

Safety and effectiveness of **Tolvan™** in pediatric patients have not been established.

#### DRUG INTERACTION

##### Effects of other drugs on Tolvan™:

Ketoconazole and other strong CYP3A Inhibitors

**Tolvan™** is metabolized primarily by CYP3A. Ketoconazole is a strong inhibitor of CYP3A and also an inhibitor of P-gp. Co-administration of **Tolvan™** and Ketoconazole 200 mg daily results in a 5 fold increase in exposure to Tolvaptan. Therefore, co-administration of **Tolvan™** with other strong CYP3A inhibitors (e.g., some macrolides, azole antifungals, protease inhibitors, such as clarithromycin, telithromycin, itraconazole, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, nefazodone) may significantly increase urine output and could produce a greater than expected increase in serum sodium. Thus, **Tolvan™** and strong CYP3A inhibitors should not be coadministered

##### Moderate CYP3A Inhibitors

The impact of moderate CYP3A inhibitors (e.g., erythromycin, fluconazole, aprepitant, diltiazem and verapamil) on the exposure to co-administered Tolvaptan has not been assessed. A substantial increase in the exposure to Tolvaptan would be expected when **Tolvan™** is co-administered with moderate CYP3A inhibitors. Co-administration of **Tolvan™** with moderate CYP3A inhibitors should therefore generally be avoided.

##### P-gp Inhibitors

Reduction in the dose of **Tolvan™** may be required in patients concomitantly treated with Pglycoprotein (P-gp) inhibitors, such as cyclosporine, based on clinical response.

##### Rifampin and Other CYP3A Inducers

Rifampin is an inducer of CYP3A and P-gp. Co-administration of rifampin and **Tolvan™** reduces exposure to Tolvaptan by 85%. Therefore, the expected clinical effects of **Tolvan™** in the presence of rifampin and other inducers (e.g., rifabutin, rifapentin, barbiturates, phenytoin, carbamazepine and St. John's Wort) may not be observed at the usual dose levels of **Tolvan™**. The dose of **Tolvan™** may have to be increased, if such co-administration is to be pursued. Lovastatin, Digoxin, Furosemide and Hydrochlorothiazide Co-administration of lovastatin, digoxin, furosemide, and hydrochlorothiazide with **Tolvan™** has no apparent clinically relevant impact on the exposure to **Tolvan™**.

##### Effects of Tolvan™

##### Digoxin

Digoxin is a P-gp substrate, while Tolvaptan is a P-gp inhibitor. Co-administration of **Tolvan™** and digoxin results in a 1.3 fold increase in the exposure to digoxin. Patients receiving digoxin should therefore be evaluated for excessive digoxin effects when treated with **Tolvan™**.

##### Warfarin, Amiodarone, Furosemide, and Hydrochlorothiazide

Co-administration of Tolvaptan does not appear to alter the pharmacokinetics of warfarin, furosemide, hydrochlorothiazide, or amiodarone (or its active metabolite, desethylamiodarone) to a clinically significant degree.

##### Lovastatin

**Tolvan™** is a weak inhibitor of CYP3A. Co-administration of Lovastatin and **Tolvan™** increases the exposure to lovastatin and its active metabolite, lovastatin-β hydroxyacid, by factors of 1.4 and 1.3, respectively. This does not appear to be a clinically relevant change.

##### Vasopressin Analogues

As a V<sub>2</sub> receptor antagonist, Tolvaptan is capable of interfering with the release coagulation factors, e.g., von Willebrand factor, from endothelial cells, as well as producing the expected aquaretic effects. Accordingly, the effect of vasopressin analogues such as desmopressin (dAVP) may be attenuated when co-administered with **Tolvan™** to prevent or control bleeding. Thus, it is generally not recommended to administer **Tolvan™** with a V<sub>2</sub> agonist.

##### Drug-Food Interactions

##### Grapefruit Juice

Co-administration of grapefruit juice and **Tolvan™** results in a 1.8 fold increase in exposure to Tolvaptan. Concomitant use should be avoided.

##### Drug-Herb Interactions

Interactions with herbal products have not been established

#### OVERDOSE

There is no specific antidote for **Tolvan™** intoxication. The signs and symptoms of an acute overdose can be anticipated to be those of excessive pharmacologic effect: a rise in serum sodium concentration, polyuria, thirst, and dehydration/hypovolemia. In patients with suspected Tolvaptan overdosage, assessment of vital signs, electrolyte concentrations, ECG and fluid status are recommended. Continue replacement of water and electrolytes until aquaresis abates. Dialysis may not be effective in removing Tolvaptan because of its high binding affinity for human plasma protein (>98%).

#### PHARMACEUTICAL PRECAUTION

Do not store above 30 °C temperature. Keep away from light and wet place. Keep out of reach of children.

#### PACKAGING

**Tolvan™** 15 Tablet: Box containing 1 blister of 10 tablets. Each tablet contains Tolvaptan INN 15 mg.

## SK+F

Manufactured by

**ESKAYEF PHARMACEUTICALS LTD.**

TONGI, GAZIPUR, BANGLADESH

TM TRADEMARK

PM10399 V01

# টলভান™

টলভাপটান আই.এন.এন, ট্যাবলেট

#### বর্ণনা

**টলভান™** হল টলভাপটান এর একটি প্রস্তুতি। টলভাপটান একটি সিলেগিভ ভাসোপ্রেসিন ভি২-রিসেপ্টর অ্যান্টাগনিস্ট যা রিণেসেভাবে কিভনির হেডেনের ডিস্টাল যংশের অর্জিনিম ভাসোসপ্রেসিন (এভিপি) এর ভি২-রিসেপ্টরে বাধা দেয়। টলভাপটান এর মানব ভি২-রিসেপ্টরের প্রতি আসক্তি ন্যাটিভ এভিপি এর চেয়ে ১.৮ গুণ বেশি। টলভাপটানের ভি২-রিসেপ্টরের প্রতি আসক্তি ভি২-রিসেপ্টরের চেয়ে ২৯ গুণ বেশি। মুখে খাওয়ার পরে, টলভাপটান কিভনির ভি২-রিসেপ্টর ভাসোসপ্রেসিনের সংযোগকে বাধা দেয়। ভাসোসপ্রেসিনের ভি২-রিসেপ্টরে সংযোগ কমে গেলে আডেনোসিনেট সাইক্লোজ এর কার্যকারিতা কমে যায়, যার ফলে অন্তঃকোষীয় আডেনোসিনে ৩', ৫'-সাইক্লিক আডেনোসিনে মনোকসফেট (সিএএমপি) এর মাত্রা কমে যায়। মানব এভিপিকেভি সিস্ট এপিথেলিয়াল কোষে, টলভাপটান এভিপি-প্রেরাচিত ইন ভিত্তি২ সিস্ট এর বৃদ্ধি এবং ক্রোরাইভ-নির্ভর তরল নিঃসরণে বাধা দেয়। প্রাণী মডেলগুলিতে, কম সিএএমপি এর মাত্রা কমে যাওয়া কিভনির আয়তনের বৃদ্ধির হার এবং কিভনির সিস্টের গঠন ও সম্প্রসারণ কমে যাওয়ার সাথে সম্পর্কিত ছিল। কিভনির এপিথেলিয়াল কোষগুলিতে ভি২-রিসেপ্টরের নিষেধাজ্ঞা বা অ্যাক্যুরাপেরিনে ২ ধারবকারী ভেসিকলগুলিতে প্লাজমা মেমব্রেনের সাথে সংযুক্ত হতে বাধা দেয়, যার ফলে মুক্ত পানির অস্ফারণ বৃদ্ধি পায়, অর্থাৎ অ্যাক্যুরেসিস এবং প্রস্রাবের অসমাল্যালিটি কমে যায়। টলভাপটান এর মেটোলেলাইটগুলোর মানব ভি২-রিসেপ্টরের উপর কোন বিরোধী প্রতিক্রিয়া নেই বা থাকলেও টলভাপটান এর তুলনায় খুব দুর্বল হয়ে থাকে। ইন ভিত্তি২ প্রবেষণায় পাওয়া গেছে যে টলভাপটান এর উভয় এন্যানসিমিওভার ভি২-রিসেপ্টরে সমান কার্যকরী।

#### নির্ণেপনা

##### টলভান™ নিৰ্দেশিত

- হাইপারভোলেমিক এবং ইউভোলেমিক হাইপোন্যাট্রিমিয়া চিকিৎসার জন্য, যার মধ্যে হার্ট ফেইলিওর এবং এসএআইভিএইচ রোগীও অন্তর্ভুক্ত
- কিভনি সম্প্রসারণ এবং কিভনি কার্যকারিতা কমে যাওয়া এন্টোসোমাল ডমিন্যান্ট পলিসিস্টিক কিভনি ডিজিজ (এভিপিকেভি) রোগীদের জন্য

#### সেবনামাত্রা ও প্রয়োগবিধি

**হাইপারভোলেমিক বা ইউভোলেমিক হাইপোন্যাট্রিমিয়া:**

**টলভান™** এর প্রস্তাবিত প্রাথমিক ডোজ ১৫ মি.গ্রা., দৈনিক একবার বা বাদ্যমহসের সাথে সম্পর্কিত নয়। ডোজ ২২৪ ঘন্টা পরপর ৩০ মি.গ্রা. দৈনিক একবার করে বাড়ানো হতে পারে, এবং সিরাম সোডিয়াম বৃদ্ধি করতে সর্বধিক ৬০ মি.গ্রা. দৈনিক রাখতে। যেসব রোগী ***টলভান™*** গ্রহণ করেন তাদেরকে পিপাসা অনুযায়ী পানি পান করতে উপদেশ দেয়া হয়।

**অটোসোমাল ডমিন্যান্ট পলিসিস্টিক কিভনি ডিজিজ (এভিপিকেভি):**

**টলভান™** এর ডোজ ব্যবস্থাপনা: **টলভান™** দিনে দুইবার বিভক্ত ডোজ পদ্ধতিতে গ্রহণ করা উচিত। **টলভান™** এর প্রাথমিক ডোজ হল প্রতিদিন ৬০ মি.গ্রা. মৌখিকভাবে, যার মধ্যে ৪৫ মি.গ্রা. সকালে ঘুম থেকে ওঠার সময় এবং ১৫ মি.গ্রা. ৮ ঘন্টা পরে নিতে হবে। সহ্য করার ক্ষমতা অনুযায়ী প্রতি সপ্তাহেরে ব্যবধানে ডোজ বাড়িয়ে ৬০ মি.গ্রা. এর সাথে ৩০ মি.গ্রা. এবং পরে ৯০ মি.গ্রা. এর সাথে ৩০ মি.গ্রা. করা যেতে পারে। রোগীরা সহ্য ক্ষমতার ভিত্তিতে ডোজ কমাতে পারে। রোগীদের যথেষ্ট পানি পান করার জন্য উপস্থাপিত করতে হবে, যাতে তারা তৃষ্ণা বা পানিশূন্যতা এড়াতে পারেন। সকালবেলার ডোজ অবশ্যই সকালের খাবারের অন্তত ৩০ মিনিট আগে গ্রহণ করতে হবে। দিনের দ্বিতীয় ডোজ খাবার সহ বা ছাড়া গ্রহণ করা যেতে পারে। এই বিভক্ত ডোজ পদ্ধতির মাধ্যমে দৈনিক সর্বমোদে ডোজ হতে পারে ৬০ মি.গ্রা., ৯০ মি.গ্রা., বা ১২০ মি.গ্রা.।

#### প্রতিনির্ণেপনা

**টলভান™** নিম্নলিখিত শর্তে প্রতিনির্ণেপিত:

- সক্রিয় উপাদানের প্রতি অতিসংবেদনশীলতা
- গুরুতর যকৃত ক্ষতি বা আঘাতের ইতিহাস
- শক্তিশালী সিওয়াইপি৩এ ইনহিবিটর গ্রহণ
- সঠিকভাবে সংশোধিত বা হওয়া রক্তের সোডিয়াম স্তর
- পিপাসা অনুভব বা প্রতিক্রিয়া না করা
- হাইপোভোলেমিয়া
- অসংশোধিত মূত্রনালী নিঃসরণ ব্যাহত হলে
- আনুরিয়া

#### পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া

- পিপাসা • পলিইউরিয়া • নকচুরিয়া • পলিডিপসিয়া • শুষ্ক মুখ • কোষ্ঠকাঠিন্য এবং হাইপারগ্লাইসেমিয়া

#### সতর্কতা

সিরাম সোডিয়ামের দ্রুত সংশোধন গুরুতর স্নায়বিক প্রতিক্রিয়ার কারণ হতে পারে: অসমোটিক ডেমনোলিগেনেশন সিনড্রোম (এভিএস) একটি গুরুতর অবস্থা যা হাইপোন্যাট্রিমিয়া (লো সোডিয়াম লেভেল) দ্রুত সংশোধন করার সময় ঘটেতে পারে। সাধারণত, সোডিয়াম লেভেল ২৪ ঘন্টার মধ্যে ৮ থেকে ১২ মিহিকিউ/লি এর বেশি বৃদ্ধি করার পরামর্শ দেওয়া হয় না।

**যকৃতের ক্ষতি:** টলভাপটান রক্তের এবং স্ফাব্য প্রাণঘাতী যকৃতের ক্ষতির কারণ হতে পারে। যেসব রোগীর মধ্যে যকৃতের ক্ষতির লক্ষণ দেখা যেতে পারে, যেমন ক্লান্তি, খাবারের প্রতি অনগ্রহ, ডান দিকে পেটের উপরিভাগে অস্বস্তি, গাঢ় রঙের প্রস্রাব বা জলিস, তাদের চিকিসা বন্ধ করে দেওয়া উচিত। টলভাপটানের চিকিৎসার সময়কাল ৩০ দিনে সীমাবদ্ধ রাখুন। যকৃতের পূর্ব-বর্তমান রোগ, বিশেষ করে সিরোসিসযুক্ত রোগীদের ক্ষেত্রে এড়িয়ে চলুন, কারণ তাদের যকৃতের ক্ষতি থেকে সুস্থ হওয়ার ক্ষমতা কম থাকতে পারে।

**পানিশূন্যতা ও হাইপোভোলেমিয়া:** টলভাপটান থেরাপি প্রচুর পরিমাণে অ্যাক্যুরেসিস সৃষ্টি করে, যা সাধারণত তরল গ্রহণের মাধ্যমে আনৈকজভাবে সামঞ্জস্য করা হয়। ডিহাইড্রেশন এবং হাইপোভোলেমিয়া ঘটতে পারে, বিশেষত এমন রোগীদের মধ্যে যারা ডাইইউওটোটিক গ্রহণ করছেন বা তরল গ্রহণে সীমাবদ্ধ। টলভাপটান গ্রহণকারী রোগীদের মধ্যে যদি হাইপোভোলেমিয়ার চিকিৎসগতভাবে গুরুত্বপূর্ণ লক্ষণ বা উপসর্গ দেখা দেয়, তবে টলভাপটান থেরাপি বন্ধ বা বিরতি দেওয়া উচিত এবং গুরুত্বপূর্ণ লক্ষণ, তরল ভারসাম্য এবং ইলেক্ট্রোলাইটগুলোর যত্নশীল ব্যবস্থাপনার মাধ্যমে সহায়ক সেবা প্রদান করা উচিত। টলভাপটান গ্রহণকারী রোগীদের তৃষ্ণার প্রতিক্রিয়ার তরল গ্রহণ চালিয়ে যাওয়া উচিত।

**হাইপারটোনিক স্যালাইনের সাথে সহ-প্রদান:** হাইপারটোনিক স্যালাইনের সাথে একসাথে ব্যবহার সুপারিশ করা হয় না। **হাইপারভোলেমিয়া** বা সিরাম পটাসিয়াম বৃদ্ধিকারী ঔষুধ: টলভাপটানের চিকিৎসার ফলে এক্সট্রাসেলুলার তরলের পরিমাণে তাতক্ষণিক হ্রাস হতে পারে, যা সিরাম পটাসিয়ামের মাত্রা বাড়াতে পারে। ৫ মিহিকিউ/লি এর বেশি সিরাম পটাসিয়ামযুক্ত রোগীদের এবং যারা সিরাম পটাসিয়াম বাড়াতে পরিত্রিষ্ট ঔষুধ গ্রহণ করছেন, তাদের টলভাপটান চিকিসা শুরু করার পর সিরাম পটাসিয়াম পর্যবেক্ষণ করা উচিত।

**প্রবাহ বাধা ছাড়াই তাতক্ষণিক মুখ দূরে রাখা:** মু্র গ্রবাবেরে অশ্লিক বাধামুক্ত রোগীদের, যেমন প্রোস্টেটিক হাইপারড্রফি বা প্রস্রাব করার ক্ষমতা কমে যাওয়া, তাতক্ষণিক মূত্রধারণেরে বৃদ্ধি বেড়ে যায়। অসংশোধিত মুত্র প্রবাহ বাধাগ্রস্তরোগীদের টলভাপটান ব্যবহার করবেন না।

##### বিশেষ জনগোষ্ঠীর ক্ষেত্রে ব্যবহার

##### গর্ভাবস্থায় ও শুণ্যদানকালে ব্যবহার

**টলভান™** ঔষুধ ব্যবহারের ক্ষেত্রে গর্ভবতী নারীদের জন্য পর্যাপ্ত তথ্য পাওয়া যায়নি, যা দিয়ে ওষুধটির কারণে বিকাশজনিত কোনো ঝুঁকি আছে কিনা তা নির্ধারণ করা যায়। পণ্ড পুরীক্ষার তথ্য অনুসারে, টলভাপটান গর্ভের শিশুর জন্য ক্ষতিকারক হতে পারে। গর্ভবতী নারীদের জন্মের প্রতি স্ফাব্য বৃদ্ধি সম্পর্কে সতর্ক করা উচিত। **টলভান™** চিকিৎসার সময়, গুরুতর পার্শ্বপ্রতিক্রিয়ার সম্ভাবনার কারণে, যেমন যকৃতের বিষক্রিয়া, ইলেক্ট্রোলাইটের অসঙ্গতি (যেমন হাইপারন্যাট্রিমিয়া), রক্তচাপ কমে যাওয়া, এবং বৃক্কের দুপ পান করা শিশুদের মধ্যে তরল হ্রাস, মহিলাদেরে দুগ্ধদান থেকে বিরত থাকার পরামর্শ দেওয়া উচিত।

#### শিশুদের ক্ষেত্রে ব্যবহার

শিশু রোগীদের ক্ষেত্রে **টলভান™** এর সুরক্ষা এবং কার্যকারিতা প্রতিষ্ঠিত হয়নি।

#### অন্য ঔষুধের সাথে প্রতিক্রিয়া

অন্য ঔষুধেরে **টলভান™** এর উপর প্রভাব:

**কিটোফেনাক্সল** এবং অন্যান্য **শক্তিশালী সিওয়াইপি৩এ ইনহিবিটরস:** **টলভান™** প্রধানত সিওয়াইপি৩এ দ্বারা বিপাকিত হয়। **কিটোফেনাক্সল** একটি শক্তিশালী সিওয়াইপি৩এ ইনহিবিটর এবং একইসঙ্গে একটি পি-জিপি ইনহিবিটর। কিটোফেনাক্সল ২০০ মি.গ্রা. দৈনিক এবং **টলভান™** একসাথে ব্যবহারে টলভাপটানের পরিমাণ ৫ গুণ বৃদ্ধি পায়। তাই, **টলভান™** এবং অন্যান্য শক্তিশালী সিওয়াইপি৩এ ইনহিবিটর (যেমন কিউ মারকোলাইটস, অজেগাল অ্যান্টিফাণ্ডাগল, প্রোটাজ ইনহিবিটরস: ক্লারিথ্রোমাইসিন, টেলিথ্রোমাইসিন, ইট্রাকোনাক্সল, রিটোফাবি, সাকুইনাবির, লেলানোভির, নেফাজোডোন) একসাথে ব্যবহার করা সুপারিশ করা হয় না, কারণ এটি প্রস্রাবেরে উৎপাদন বৃদ্ধি করতে পারে এবং সিরাম সোডিয়ামেরে পরিমাণ প্রভাশার চেয়ে বেশি বাড়াতো পারে।

**মধ্যম-প্রভাবিত সিওয়াইপি৩এ ইনহিবিটরস:** মধ্যম-প্রভাবিত সিওয়াইপি৩এ ইনহিবিটরস (যেমন ইরিত্রোমাইসিন, ফুকোনাক্সল, অ্যাপ্রেপিটাইট, ডিস্টিগ্রাজেম এবং কেরোপামিল) এবং **টলভান™** একসাথে ব্যবহারেরে প্রভাব এখনও মূল্যায়ন করা হয়নি। তবে, উল্লেখযোগ্যভাবে টলভাপটানের পরিমাণ বৃদ্ধি পাওয়ার সম্ভাবনা থাকে। তাই, সাধারণত একসাথে ব্যবহার করা এড়িয়ে চলা উচিত।

**পি-জিপি ইনহিবিটরস:** পি-জিপি ইনহিবিটরস (যেমন সাইক্লোসপোরিন) সহ চিকিৎসার সময় **টলভান™** এর ডোজ হ্রাস করার প্রয়োজন হতে পারে, এটি ক্লিনিক্যাল প্রতিক্রিয়ার উপর ভিত্তি করে নির্ধারিত হবে। **রিফাম্পিন** এবং অন্যান্য **সিওয়াইপি৩এ ইউভিসার:** রিফাম্পিন একটি সিওয়াইপি৩এ এবং পি-জিপি ইউভিসার। রিফাম্পিন এবং **টলভান™** একসাথে গ্রহণ করলে টলভাপটান এর এক্সপোজার ৮৫% কমে যায়। অতএব, রিফাম্পিন এবং অন্যান্য ইউভিসার (যেমন রিফাবুটিন, রিফাপেন্টিন, বারবিটুরেটস, ফেনিটোইন, কারবামাজেপিন এবং সেন্ট জন্স ওয়াট) এর ইউভিসিভাবে **টলভান™** এর সাধারণ ডোজে প্রত্যাশিত ক্লিনিকাল প্রভাব দেখা নাও যেতে পারে।

**লোভাস্টাটিন, ডিগ্লিসিন, ফুরোসেমাইড** এবং **হাইড্রোক্লোরোথিয়াজাইড: টলভান™** এর সাথে লোভাস্টাটিন, ডিগ্লিসিন, ফুরোসেমাইড এবং হাইড্রোক্লোরোথিয়াজাইড একসাথে গ্রহণের ক্লিনিকালভাবে প্রাসঙ্গিক কোনো প্রভাব দেখা যায় না।

##### টলভান™ এর প্রভাব

**ডিগ্লিসিন:** ডিগ্লিসিন একটি পি-জিপি সাবস্ট্রেট, এবং টলভাপটান একটি পি-জিপি ইনহিবিটর। **টলভান™** এবং ডিগ্লিসিন একসাথে গ্রহণ করলে ডিগ্লিসিনের এক্সপোজার ১.৩ গুণ বৃদ্ধি পায়। ডিগ্লিসিন গ্রহণ করা রোগীদের **টলভান™** এর সাথে চিকিৎসা করার সময় অতিরিক্ত ডিগ্লিসিন প্রভাবে জন্য মূল্যায়ন করা উচিত। গ্যারফারিন, অ্যানিওডারন, ফুরোসেমাইড এবং হাইড্রোক্লোরোথ্যাযাজাইড: **টলভান™** এর সাথে একসাথে গ্রহণ করলে গ্যারফারিন, ফুরোসেমাইড, হাইড্রোক্লোরোথিয়াজাইড বা অ্যানিওডারন (এবং এর সক্রিয় মেটোলেলাইট, ডেসমোইলঅনিওডারন) এর ফার্মাকোকাইনেটিক্সে কোনো ক্লিনিকালভাবে গুরুত্বপূর্ণ পরিবর্তন দেখা যায় না।

**লোভাস্টাটিন: টলভান™** সিওয়াইপি৩এ এর একটি দুর্বল ইনহিবিটর। টলভাপটান এবং লোভাস্টাটিন একসাথে গ্রহণ করলে লোভাস্টাটিন এবং এর সক্রিয় মেটোলেলাইট, লোভাস্টাটিন-বিটা হাইড্রোক্সি অ্যানিদের এক্সপোজার যথাক্রমে ১.৪ এবং ১.৩ গুণ বৃদ্ধি পায়, যা ক্লিনিকালভাবে গুরুত্বপূর্ণ পরিবর্তন মনে হয় না। **ভাসোসপ্রেসিন এনালগস:** একটি ভি২ রিসেপ্টর অ্যান্টাগনিস্ট হিসেবে, টলভাপটান এনডোথেলিয়াল কোষ থেকে কোএন্ডলেশন ফ্যাক্টর যেমন, ডান উইন্ড্রোভ ফ্যাক্টর, মুক্তি আঁতাকে সক্ষম, পাশাপাশি প্রত্যাশিত আকুয়েটিক প্রভাব তৈরি করে। অতএব, **টলভান™** এর সাথে ভাসোসপ্রেসিন এনালগস যেমন ডেসমোসেপ্লিন (ডিডিএপিভি) একসাথে গ্রহণ করলে রক্তচব্রনের নিয়ন্ত্রণ বা প্রতিরোধেরে জন্য এর প্রভাব হ্রাস পেতে পারে। তাই সাধারণত **টলভান™** কে ভি২ অ্যান্টাগনিস্টের সাথে একসাথে প্রয়োগ না করার পরামর্শ দেওয়া হয়।

#### ঔষুধ খাবার এর মিথষ্ক্রিয়া

সেইে জাতীয় ফলেরে সর্বতর: **টলভান™** এবং সেলু জাতীয় ফলেরে সর্বতর একসাথে গ্রহণ করলে **টলভান™** এর এক্সপোজার ১.৮ গুণ বৃদ্ধি পায়। একসাথে ব্যবহারেরে এড়িয়ে চলা উচিত। **হ্রাণ-হার্ঘ মিথষ্ক্রিয়া:** হার্বাল পণ্যগুলির সাথে মিথষ্ক্রিয়ার জন্য কোনো তথ্য পাওয়া যায়নি।

#### অতিরিক্তমাত্রা

**টলভান™** বিষাক্ততার জন্য কোনো নির্দিষ্ট এন্টিডোট নেই। অতিরিক্ত ডোজেরে লক্ষণ এবং উপসর্গ অতিরিক্ত ফার্মাকোলজিকাল প্রভাব দেখা যেতে পারে: সিরাম সোডিয়াম এর মাত্রা বৃদ্ধি, পলিউরিয়া, পিপাসা, এবং ডিহাইড্রেশন/হাইপোভোলেমিয়া। টলভাপটান অতিরিক্ত ডোজ সন্দেহ করা রোগীদের জন্য, জনগণত লক্ষণ, ইলেকট্রোলাইট কনসেন্ট্রেশন, ইলিজি এবং তরল অবস্থা মূল্যায়ন করার পরামর্শ দেওয়া হয়। ভাল এবং ইলেকট্রোলাইটস প্রতিস্থাপন চালিয়ে যান যতক্ষণ না আকুয়েরেসিস থাকে। ডায়ালিসিস টলভাপটান অপসারণেরে কার্যকর নাও হতে পারে কারণ এটি মানব প্লাজমা প্রোটিনের সাথে >৯৯% বাঁধাইয়েরে অধিকারী।

#### সংরক্ষণ

আলো এবং অর্দ্রতা থেকে থেকে দূরে রাখুন। ৩০°সে. তাপমাত্রার নিচে সংরক্ষণ কর