

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толваптан Accord 7,5 mg таблетки
Толваптан Accord 15 mg таблетки
Толваптан Accord 30 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Толваптан Accord 7,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 7,5 mg толваптан (tolvaptan)
Помощно вещество с известно действие
51 mg лактоза (като монохидрат) на таблетка

Толваптан Accord 15 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 15 mg толваптан (tolvaptan)
Помощно вещество с известно действие
35 mg лактоза (като монохидрат) на таблетка

Толваптан Accord 30 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 30 mg толваптан (tolvaptan)
Помощно вещество с известно действие
70 mg лактоза (като монохидрат) на таблетка

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Толваптан Accord 7,5 mg таблетки

Светлосини до сини, кръгли, двойноизпъкнали таблетки без покритие, с вдлъбнато релефно означение "MT" от едната страна и "18" от другата страна с приблизителен размер 5,0 mm.

Толваптан Accord 15 mg таблетки

Светлосини до сини, триъгълни, двойно изпъкнали таблетки без покритие, с вдлъбнато релефно означение „MT“ от едната страна и „7“ от другата страна с приблизителен размер 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Толваптан Accord 30 mg таблетки

Светлосини до сини, кръгли, двойноизпъкнали, таблетки без покритие, с вдлъбнато релефно означение "MT" от едната страна и "8" от другата страна с приблизителен размер 8,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Толваптан е показан при възрастни за лечение на вторична хипонатриемия, възникнала в резултат на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Поради необходимостта от фаза на титриране на дозата с внимателно мониториране на серумния натрий и обемния статус (вж. точка 4.4), лечението с толваптан трябва да започне в болница.

Дозировка

Толваптан трябва да се започне с доза от 15 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличи до максимум 60 mg веднъж дневно, според поносимостта, за достигане на желаното ниво на серумния натрий.

При пациенти с риск от прекомерно бързо коригиране на натрий, напр. пациенти с онкологични заболявания, много нисък серумен натрий на изходно ниво, такива, приемащи диуретици или добавки с натрий, трябва да се обмисли доза 7,5 mg (вж. точка 4.4).

По време на титриране пациентите задължително трябва да се мониторира по отношение на серумния натрий и обемния статус (вж. точка 4.4). В случай на недостатъчно подобряване на нивата на серумния натрий трябва да се вземат предвид други терапевтични възможности вместо или в допълнение към толваптан. Приложението на толваптан в комбинация с други опции може да увеличи риска от твърде бързо коригиране на серумния натрий (вж. точки 4.4 и 4.5). При пациентите с достатъчно повишаване на серумния натрий, подлежащото заболяване и нивата на серумния натрий задължително трябва да се мониторира на редовни интервали за оценка на допълнителната нужда от лечение с толваптан. В случай на хипонатриемия продължителността на лечението се определя от подлежащото заболяване и неговото лечение. Очаква се лечението с толваптан да продължи докато подлежащото заболяване е съответно излекувано или докато хипонатриемията вече не представлява клиничен проблем. Толваптан не трябва да се приема със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Толваптан е противопоказан при пациенти с анурия (вж. точка 4.3). Толваптан не е проучен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност. Ефикасността и безопасността при тази популация не са добре установени.

Въз основа на наличните данни не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Няма налична информация при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). При тези пациенти приложението трябва да става с особено внимание, а електролитният и обемният статус задължително трябва да се мониторира (вж. точка 4.4). Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A и B).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на толваптан при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Не се препоръчва употребата на толваптан в педиатричната възрастова група.

Начин на приложение

Перорално приложение.

За предпочитане е приложението да е сутрин, без оглед на храненето. Таблетките задължително трябва да се гълтат без дъвчене, с чаша вода.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към бензазепин, или производни на бензазепин (вж. точка 4.4)
- Анурия
- Намаление на обема на екстрацелуларната течност
- Хиповолемична хипонатриемия
- Хипернатриемия
- Пациенти, които не могат да усещат жажда
- Бременност (вж. точка 4.6)
- Кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Спешна нужда от активно повишаване на серумния натрий

Толваптан не е проучен в условия на спешна нужда от активно повишаване на серумния натрий. При такива пациенти трябва да се обсъди алтернативно лечение.

Достъп до вода

Толваптан може да предизвика нежелани реакции, свързани със загуба на вода, като жажда, сухота в устата и дехидратация (вж. точка 4.8). Следователно пациентите задължително трябва да имат достъп до вода и да могат да пият достатъчни количества вода. Ако пациенти, при които се прилага ограничаване на течностите, се лекуват с толваптан, трябва да се положи особено внимание, за да се гарантира, че пациентите не са прекалено дехидратирани.

Дехидратация

Обемният статус задължително трябва да се проследява при пациентите, приемащи толваптан, тъй като лечението с толваптан може да предизвика тежка дехидратация, което представлява рисков фактор за бъбречна дисфункция. В случай на поява на дехидратация, трябва да предприемете подходящи действия, което може да включва необходимост от прекъсване или намаляване на дозата на толваптан и увеличаване на приема на течности.

Обструкция на оттока на урина

Трябва да се осигури отделяне на урината. Пациентите с частична обструкция на оттока на урината, например пациенти с хипертрофия на простатата или затруднено уриниране, са с повишен риск от развиване на остро задържане на урина.

Водно-електролитен баланс

Водно-електролитният баланс трябва да се следи при всички пациенти и особено при пациентите с бъбречно и чернодробно увреждане. Приложението на толваптан може да предизвика твърде бързо повишаване на серумния натрий (≥ 12 mmol/l на 24 часа, вж. по-долу); поради това проследяването на серумния натрий при всички пациенти задължително трябва да започне не по-късно от 4 до 6 часа след започване на лечението. През първите 1-2 дена и до стабилизирането на дозата на толваптан серумният натрий и обемният статус задължително трябва да се проследяват поне на всеки 6 часа.

Твърде бързо коригиране на серумния натрий

Пациентите с много ниски изходни концентрации на серумния натрий може да са изложени на по-голям риск от твърде бързо коригиране на серумния натрий.

Твърде бързото коригиране на хипонатриемията (покачване от ≥ 12 mmol/l/24 часа) може да предизвика осмотична демиелинизация, водеща до дизартрия, мутизъм, дисфагия, летаргия, афективни промени, спастична квадрипареза, гърчове, кома или смърт. Поради това след започване на лечението пациентите трябва да се проследяват внимателно по отношение на серумния натрий и обемния статус (вж. по-горе).

За намаляване до минимум на риска от твърде бързо коригиране на хипонатриемията, покачването на серумния натрий трябва да е по-малко от 10 mmol/l/24 часа до 12 mmol/l/24 часа и по-малко от 18 mmol/l/48 часа. Поради това през ранната терапевтична фаза са приложими по-внимателно определени граници.

Ако коригирането на натрия превишава съответно 6 mmol/l през първите 6 часа на приложението или 8 mmol/l по време на първите 6 до 12 часа, трябва да се вземе предвид вероятността от твърде бързо коригиране на серумния натрий. Тези пациенти трябва да се проследяват по-често по отношение на серумния натрий и се препоръчва прилагането на хипотоничен разтвор. Ако серумният натрий се повиши ≥ 12 mmol/l в рамките на 24 часа или ≥ 18 mmol/l за 48 часа, лечението с толваптан трябва да се прекъсне или преустанови като се приложи хипотоничен разтвор.

При пациентите с по-висок риск от демиелинизационни синдроми, като пациентите с хипоксия, алкохолизъм или недохранване, подходящата скорост на коригиране на натрия може да е по-ниска от тази при пациентите без рискови фактори; тези пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

Пациентите, които преди започване на лечението с толваптан са получили друго лечение за хипонатриемия или лекарствени продукти, повишаващи концентрацията на серумния натрий, задължително трябва да се лекуват с повишено внимание. Тези пациенти може да са изложени на по-висок риск от бързо коригиране на серумния натрий през първите 1 до 2 дни на лечението поради потенциалните адитивни ефекти.

Съпътстващото прилагане на толваптан с други видове лечение за хипонатриемия и препарати, които повишават концентрацията на серумния натрий, не се препоръчва по време на началното лечение или при други пациенти с много ниски изходни концентрации на серумния натрий (вж. точка 4.5).

Захарен диабет

При пациенти с диабет, с повишена концентрация на глюкозата (напр. над 300 mg/dl), може да се прояви псевдохипонатриемия. Това състояние трябва да се изключи преди и по време на лечение с толваптан. Толваптан може да предизвика хиперглицемия (вж. точка 4.8).

Следователно пациентите с диабет, лекувани с толваптан, трябва да се лекуват с повишено внимание. Това се отнася особено за пациенти с неадекватно контролиран диабет тип II.

Идиосинкрална чернодробна токсичност

В клинични проучвания, изследващи различно показание (автозомно-доминантна поликистозна бъбречна болест, АДПББ) с дългосрочно приложение на толваптан при дози, по-високи от дозите за одобреното показание, е наблюдавано чернодробно увреждане, индуцирано от толваптан (вж. точка 4.8.).

В постмаркетинговия опит с толваптан при АДПББ се съобщава за остра чернодробна недостатъчност, изискваща трансплантация на черен дроб (вж. точка 4.8).

При тези клинични проучвания, клинично значими повишения (над $3 \times$ горната граница на нормата [ГГН]) на серумната аланин аминотрансфераза (ALT) и клинично значими повишения (над $2 \times$ ГГН) на серумния общ билирубин са наблюдавани при 3-ма пациенти, лекувани с толваптан. Освен това, е наблюдавана увеличена честота на значимо повишаване на ALT при пациенти, лекувани с толваптан [4,4 % (42/958)], в сравнение с пациентите, приемали плацебо [1,0 % (5/484)]. Наблюдавано е повишение ($> 3 \times$ ULN) на серумната аспартат

аминотрансфераза (AST) при 3,1 % (30/958) от пациентите на терапия с толваптан и 0,8 % (4/484) при пациенти, приемащи плацебо. Повечето от отклоненията в чернодробните ензими са наблюдавани през първите 18 месеца от лечението. Повишенията постепенно се нормализират след прекратяване на приема на толваптан. Тези находки може да предполагат, че толваптан притежава потенциал за предизвикване на необратимо и потенциално фатално чернодробно увреждане.

В постмаркетингово проучване за безопасност на толваптан при вторична хипонатриемия, възникнала в резултат на SIADH, са наблюдавани няколко случая на чернодробни нарушения и повишени трансаминази (вж. точка 4.8).

Незабавно и задължително трябва да се извършват изследвания на чернодробната функция при пациентите, получаващи толваптан, които съобщят за симптоми, показателни за чернодробно увреждане, включително умора, анорексия, дискомфорт в горната дясна коремна област, потъмняване на урината или жълтеница. При подозрение за чернодробно увреждане приемът на толваптан задължително трябва своевременно да се спре, да се приложи подходящо лечение и да се направят изследвания за определяне на възможната причина. При тези пациенти лечението с толваптан не трябва да се започва отново, освен ако категорично не е установено, че причината за наблюдаваното чернодробно увреждане не е свързана с лечението с толваптан.

Анафилаксия

В постмаркетинговия опит има много редки съобщения за анафилаксия (включително анафилактичен шок и генерализиран обрив) след приложение на толваптан. Пациентите трябва да се наблюдават с повишено внимание по време на лечението. При пациентите с известни реакции на свръхчувствителност към бензазепин или производни на бензазепин (напр. бензаеприл, кониваптан, фенолдопам мезилат или миртазапин) може да има риск от реакция на свръхчувствителност към толваптан (вж. точка 4.3).

Ако възникне анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на толваптан трябва незабавно да се прекрати и да се започне подходяща терапия. Тъй като свръхчувствителността е противопоказание (вж. точка 4.3), лечението никога не трябва да се подновява след анафилактична реакция или други сериозни алергични реакции.

Лактоза

Толваптан съдържа лактоза като помощно вещество. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно прилагане с други лечения за хипонатриемия и лекарствени продукти, повишаващи концентрацията на серумния натрий

Липсва опит от контролирани клинични проучвания със съпътстваща употреба на толваптан и други лечения за хипонатриемия, като хипертоничен разтвор на натриев хлорид, перорални натриеви препарати, както и лекарствени продукти, които повишават концентрацията на серумния натрий. Лекарствените продукти с високо съдържание на натрий, като ефервесцентни аналгетични препарати и някои натрий-съдържащи препарати за лечение на диспепсия, също може да повишат концентрацията на серумния натрий. Съпътстващото прилагане на толваптан с други лечения за хипонатриемия или други лекарствени продукти, повишаващи концентрацията на серумния натрий, може да доведе до по-висок риск от бързо коригиране на серумния натрий (вж. точка 4.4) и следователно не се препоръчва по време на първоначалното лечение или при други пациенти с много ниски изходни концентрации на серумния натрий, при които бързото коригиране може да представлява риск за осмотична демиелинизация (вж. точка 4.4).

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на толваптан

CYP3A4 инхибитори

Плазмените концентрации на толваптан се повишават до 5,4 пъти площта под кривата време-концентрация (AUC) след прилагане на мощни CYP3A4 инхибитори. Необходимо е повишено внимание при съвместно прилагане на CYP3A4 инхибитори (напр. кетоконазол, макролидни антибиотици, дилтиазем) с толваптан (вж. точка 4.4).

Едновременното приемане на сок от грейпфрут и толваптан доведе до 1,8-кратно повишение на експозицията на толваптан. Пациентите, приемащи толваптан, трябва да избягват консумирането на сок от грейпфрут.

CYP3A4 индуктори

Плазмените концентрации на толваптан намаляват до 87 % (AUC) след прилагане на CYP3A4 индуктори. Необходимо е повишено внимание при съвместно прилагане на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, барбитурати) с толваптан.

Ефект на толваптан върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

CYP3A4 субстрати

При здрави доброволци толваптан, който е CYP3A4 субстрат, няма ефект върху плазмените концентрации на някои други CYP3A4 субстрати (напр. варфарин или амиодарон). Толваптан увеличава плазмените нива на ловастатин от 1,3 до 1,5 пъти. Независимо че това повишение няма клинично значение, то показва, че толваптан може потенциално да увеличи експозицията на CYP3A4 субстрати.

Субстрати на транспортери

Субстрати на P-гликопротеин

In vitro проучванията показват, че толваптан е субстрат и конкурентен инхибитор на P-гликопротеин (P-gp). Наблюдавано е повишаване на концентрациите на дигоксин в стационарно състояние (1,3 пъти наблюдаваната максимална плазмена концентрация [C_{max}] и 1,2 пъти площта под кривата концентрация-време за интервала на дозиране [AUC_t]) при едновременно многократно приложение на толваптан 60 mg веднъж дневно. По тази причина пациентите, получаващи дигоксин или други субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс (напр. дабигатран етексилат), трябва да се лекуват с повишено внимание и оценяват за прекомерни ефекти при лечение с толваптан.

BCRP и OCT1

Едновременното приложение на толваптан (90 mg) с розувастатин (5 mg), BCRP субстрат, повишава C_{max} и AUC_t на розувастатин съответно с 54 % и 69 %. Ако BCRP субстрати (напр. сулфазалазин) се прилагат едновременно с толваптан, пациентите трябва да се лекуват с повишено внимание и оценяват за прекомерни ефекти на тези лекарствени продукти. Ако субстрати на OCT1 (напр. метформин) се прилагат едновременно с толваптан, пациентите трябва да се лекуват с повишено внимание и оценяват за прекомерни ефекти на тези лекарствени продукти.

Диуретици

Независимо че не изглежда да има синергичен или адитивен ефект при съпътстващата употреба на толваптан с бримкови и тиазидни диуретици, всеки от тези класове лекарства притежава потенциал да предизвика тежка дехидратация, което представлява рисков фактор за бъбречна дисфункция. В случай на поява на дехидратация или бъбречна дисфункция, предприемете подходящи действия, което може да включва необходимост от прекъсване или намаляване на

дозите на толваптан и/или диуретиците, увеличаване на приема на течности, оценка и отстраняване на други потенциални причини за бъбречна дисфункция или дехидратация.

Едновременно прилагане с вазопресинови аналози

В допълнение към бъбречния акваретичен ефект, толваптан може да блокира васкуларните вазопресинови V2 рецептори, участващи в освобождаването на коагулационни фактори (напр. фактор на von Willebrand) от ендотелните клетки. Следователно, ефектът на вазопресиновите аналози, като десмопресин, може да бъде намален при пациенти, използващи такива аналози за превенция или контрол на кръвоизливи, когато се прилагат съвместно с толваптан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на толваптан при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Толваптан е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с толваптан.

Кърмене

Не е известно дали толваптан се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на толваптан в млякото (за подробности вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Толваптан е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Проучванията при животни показват въздействие върху фертилитета (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Толваптан не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работата с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се получат замаяване, астения или синкоп.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Профилът на толваптан по отношение на нежеланите реакции при SIADH се основава на база данни от клинични проучвания с 3 294 пациенти, лекувани с толваптан, и съответства на фармакологията на активното вещество. Предвижданите от фармакодинамична гледна точка и най-често съобщаваните нежелани реакции са жажда, сухота в устата и полакиурия, които се получават при около 18 %, 9 % и 6 % от пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции от клиничните проучвания съответстват на категориите много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, не може да бъде определена, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Следователно честотата на тези нежелани реакции се определя като „с неизвестна честота“.

Системо- органични класове	Честота			
	Много често	Често	Нечесто	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				анафилактичен шок, генерализиран обрив
Нарушения на метаболизма и храненето		полидипсия, дехидратация, хиперкалиемия, хипергликемия, хипогликемия ¹ , хипернатриемия ¹ , хиперурикемия ¹ , намален апетит		
Нарушения на нервната система		синкоп ¹ , главоболие ¹ , замаяност ¹	дисгеузия	
Съдови нарушения		ортостатична хипотония		
Стомашно-чревни нарушения	гадене	констипация, диария ¹ , сухота в устата		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		екхимоза, пруритус	сърбящ обрив ¹	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		полакиурия, полиурия	бъбречно нарушение	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	жажда	астения, пирексия, неразположение ¹		
Хепатобилиарни нарушения				чернодробни нарушения ² , остра чернодробна недостатъчност ³
Изследвания		наличие на кръв в урината ¹ , аланин аминотрансфераза повишена (вж. точка 4.4) ¹ , аспартат аминотрансфераза повишена(вж. точка 4.4) ¹ ,	билирубин увеличен (вж. точка 4.4) ¹	повишени трансаминази ²

Системо- органи класове	Честота			
	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
		повишен креатинин в кръвта		
Хирургически и медицински интервенции	бързо коригиране на хипонатриемия, което понякога води до неврологични симптоми			

- ¹ наблюдавано в клинични проучвания, изследващи други показания
- ² от постмаркетинговото проучване за безопасност при хипонатриемия, в резултат на SIADH
- ³ наблюдава се при постмаркетинговия опит с толваптан при АДПББ. Чернодробната трансплантация е наложителна.

Описание на избрани нежелани реакции

Бързо коригиране на хипонатриемия

В постмаркетингово проучване за безопасност на толваптан при вторична хипонатриемия, възникнала в резултат на SIADH, включващо висок процент пациенти с тумори (особено дребноклетъчен рак на белия дроб), пациенти с ниско изходно ниво на серумния натрий, както и пациенти със съпътстваща употреба на диуретици и/или разтвор на натриев хлорид, е установено, че честота на бързо коригиране на хипонатриемия е по-висока от тази при клинични проучвания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Единични дози до 480 mg и многократни дози до 300 mg на ден за 5 дни се понасят добре при клинични проучвания със здрави доброволци. Няма специфичен антидот при интоксикация с толваптан. Признаците и симптомите на остро предозиране може да се очаква да са като тези на прекалено силен фармакологичен ефект: повишение на серумната концентрация на натрий, полиурия, жажда и дехидратация/хиповолемия (обилна и продължителна аквареза).

При пациенти със съмнение за предозиране на толваптан е препоръчително да се изследват жизнените показатели, концентрациите на електролити, ЕКГ и баланса на течностите. Подходящо заместване на водата и/или електролитите трябва да продължат до отслабване на акварезата. Диализата може да не е ефективна за отстраняване на толваптан поради високия му афинитет за свързване с човешките плазмени протеини (> 98 %).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Диуретици, антагонисти на вазопресин, АТС код C03XA01

Механизъм на действие

Толваптан е селективен V2 рецепторен антагонист на вазопресин, който специфично блокира свързването на аргинин вазопресин (AVP) с V2 рецепторите на дисталните части на нефрона. Афинитетът на толваптан към човешките V2-рецептори е 1,8 пъти по-висок от този на нативния AVP.

При здрави възрастни участници пероралното приложение на толваптан в дози от 7,5 mg до 120 mg предизвиква увеличаване на скоростта на отделянето на урина до 2 часа след прилагане. След единични перорални дози от 7,5 mg до 60 mg, 24-часовият обем на урината се увеличава в зависимост от дозата, като дневните обеми варират от 3 до 9 литра. При всички дози скоростите на отделяне на урина се връщат на изходните нива след 24 часа. За еднократни дози от 60 mg до 480 mg се отделят средно около 7 литра в периода 0 до 12 часа, независимо от дозата. Значително по-високи дози толваптан предизвикват по-постоянни отговори без засягане на степента на екскретиране, тъй като активните концентрации на толваптан са налични за по-дълги периоди от време.

Клинична ефикасност и безопасност

Хипонатриемия

В 2 основни, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания общо 424 пациенти с еуволемична или хиповолемична хипонатриемия (серумен натрий < 135 mEq/l), дължаща се на различни обуславящи причини (сърдечна недостатъчност [CH], чернодробна цироза, SIADH и др.), са лекувани за 30 дни с толваптан (n = 216) или плацебо (n = 208) в начална доза от 15 mg/ден. Можело е дозата да бъде увеличена на 30 mg/ден и 60 mg/ден в зависимост от отговора, като се използва 3-дневна схема на титриране. Средната серумна концентрация на натрия при включване в проучването е 129 mEq/l (диапазон от 114 mEq/l до 136 mEq/l).

Първичната крайна точка за тези проучвания е средната дневна AUC за промяна в серумния натрий от изходното ниво до ден 4 и изходното ниво до ден 30. Толваптан показва превъзходство спрямо плацебо (p < 0,0001) за двата периода и в двете проучвания. Този ефект се наблюдава при всички пациенти – в подгрупите на тежко болните (серумен натрий: < 130 mEq/l) и леко болните (серумен натрий: от 130 mEq/l до < 135 mEq/l) и за всички етиологични подгрупи (напр. CH, цироза, SIADH/други). Седем дни след прекратяване на лечението нивата на натрия намаляват до нивата на пациентите, приемали плацебо.

След 3 дни лечение сборният анализ на двете проучвания показва, че 5 пъти повече пациенти на толваптан, отколкото пациенти на плацебо, постигат нормализиране на концентрациите на серумния натрий (49 % спрямо 11 %). Този ефект продължава както на ден 30, когато повече пациенти на толваптан, отколкото пациенти на плацебо, все още имат нормални концентрации (60 % спрямо 27 %). Тези отговори се наблюдават при пациентите независимо от подлежащото заболяване. Резултатите от самооценка на здравословното състояние с използване на Здравен въпросник в кратка форма (SF-12) за резултати по отношение на психичното състояние показват статистически значими и клинично релевантни подобрения за лечението с толваптан в сравнение с плацебо.

Данните за дългосрочната безопасност и ефикасност на толваптан са оценени за период до 106 седмици в клинично проучване с пациенти (с всякаква етиология), които са завършили едно от основните проучвания за хипонатриемия. Общо 111 пациенти започват лечение с толваптан в открито продължение на проучване, независимо от рандомизирането им преди това. Подобрения на нивата на серумния натрий се наблюдават още от първия ден след прилагане и продължават при оценките по време на лечение до седмица 106. При прекратяване на лечението концентрациите на серумния натрий намаляват приблизително до изходните стойности, независимо от възобновяването на стандартната терапия.

При пилотно, рандомизирано (1: 1: 1), двойносляпо проучване при 30 пациенти с вторична хипонатриемия, възникнала в резултат на SIADH, са оценени фармакодинамиката на толваптан след единични дози от 3,75 mg, 7,5 mg и 15 mg. Резултатите са много променливи с голямо припокриване между дозовите групи; промените не са съществено свързани с експозицията на толваптан. Средните максимални промени в серумния натрий са най-високи след дозата от 15 mg (7,9 mmol/l), но медианите на максималните промени са най-високи за дозата от 7,5 mg (6,0 mmol/l). Индивидуалните максимални увеличения на серумния натрий са отрицателно свързани с баланса на течности; средната промяна в баланса на течности показва дозозависимо намаляване. Средната промяна от изходно ниво в кумулативния обем на урината и скоростта на отделяне на урината е била 2 пъти по-висока при доза от 15 mg, в сравнение с дозите от 7,5 mg и 3,75 mg, които показват подобни отговори.

Сърдечна недостатъчност

EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* (Проучване за резултат с толваптан за ефикасността на антагонизма към вазопресин при сърдечна недостатъчност)) е двойносляпо, контролирано клинично проучване за дългосрочни резултати при хоспитализирани пациенти с влошаваща се СН и признаци и симптоми на обемно претоварване. В проучването за дългосрочни резултати общо 2 072 пациенти получават 30 mg толваптан със стандартните грижи (СГ), а 2 061 получават плацебо със СГ. Първичната цел на проучването е да се сравнят ефектите на толваптан + СГ с плацебо + СГ върху времето до смърт по всички причини и върху времето до първата поява на сърдечно-съдова (СС) смъртност или хоспитализиране за СН. Лечението с толваптан няма клинично значим ефект, желан или нежелан, върху оцеляването или комбинираната крайна точка за СС смъртност или хоспитализация за СН.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с толваптан в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на дилутационна хипонатриемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение толваптан се абсорбира бързо, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 2 часа след приемане. Абсолютната бионаличност на толваптан е около 56 %. Едновременно приложение на доза от 60 mg с храна с високо съдържание на мазнини повишава пиковите концентрации 1,4 пъти, без промяна в AUC и без промяна в количеството на отделената урина. След единични перорални дози ≥ 300 mg пиковите плазмени концентрации изглежда се стабилизират, вероятно поради насищане на абсорбцията.

Разпределение

Толваптан се свързва обратимо (98 %) с плазмени протеини.

Биотрансформация

Толваптан се метаболизира изключително в черния дроб. По-малко от 1 % от интактното активно вещество се екскретира непроменено в урината.

In vitro проучванията показват, че толваптан или неговия метаболит оксобутирил може да има потенциал за инхибиране на OATP1B1, OAT3, BCRP и OCT1 транспортерите. Приложението на розувастатин (OATP1B1 субстрат) или фуросемид (OAT3 субстрат) при здрави участници с повишени плазмени концентрации на метаболит на оксобутировата киселина (инхибитор на OATP1B1 и OAT3) не променя значимо фармакокинетиката на розувастатин или фуросемид. Вж. точка 4.5.

Елиминиране

Терминалният полуживот на елиминиране е около 8 часа и концентрациите на толваптан в стационарно състояние се достигат след първата доза.

Експериментите с радиомаркиран толваптан показват, че 40 % от радиоактивността се открива в урината и 59 % във фекалиите, където непромененият толваптан дава 32 % от радиоактивността. Толваптан е само незначителна съставка на плазмата (3 %).

Линейност

Толваптан има линейна фармакокинетика за дози от 7,5 mg до 60 mg.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Възраст

Клирънсът на толваптан не се повлиява значимо от възрастта.

Чернодробно увреждане

Ефектът на леко или умерено нарушена чернодробна функция (Child-Pugh клас А и В) върху фармакокинетиката на толваптан е изследван при 87 пациенти с чернодробно заболяване от различен произход. Не са наблюдавани клинично значими промени в клирънса за дози в диапазона от 5 mg до 60 mg. Налична е много ограничена информация при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С).

При популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с оток на черния дроб AUC на толваптан при пациенти с тежко (Child-Pugh клас С) и лека или умерена степен (Child-Pugh класове А и В) на чернодробно увреждане са 3,1 пъти и 2,3 пъти по-високи, отколкото при здрави лица.

Бъбречно увреждане

При популационен фармакокинетичен анализ при пациенти със сърдечна недостатъчност концентрациите на толваптан при пациенти с леко (креатининов клирънс (C_{cr}) от 50 ml/min до 80 ml/min) или умерено (C_{cr} от 20 ml/min до 50 ml/min) нарушена бъбречна функция не се различават значимо от концентрациите на толваптан при пациенти с нормална бъбречна функция (C_{cr} от 80 ml/min до 150 ml/min). Ефикасността и безопасността на толваптан при пациентите с креатининов клирънс < 10 ml/min не е оценявана и следователно не е известна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или канцерогенен потенциал.

Наблюдава се тератогенност при зайци, получавали 1 000 mg/kg/ден (3,9 пъти експозицията при хора при доза от 60 mg на база AUC). При зайците не са наблюдавани тератогенни ефекти при доза от 300 mg/kg/ден (1,9 пъти експозицията при хора при дозата от 60 mg на базата на AUC). При пери- и постнатални проучвания при плъхове се наблюдава забавена осификация и намалено тегло на малките при високи дози от 1 000 mg/kg/ден.

Две проучвания за фертилитет при плъхове са показали ефекти върху родителското поколение (намалена консумация на храна и наддаване на тегло, саливация), но толваптан не е повлиял върху репродуктивните функции на мъжките индивиди и не е имало ефекти върху фетусите. При женските са наблюдавани абнормни естрални цикли и в двете проучвания.

Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (no observed adverse effect level, NOAEL) за ефекти върху репродуктивните функции при женските (100 mg/kg/ден) е било около 6,7 пъти експозицията при хора при доза 60 mg на база AUC.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропил целулоза
Царевично нишесте
Индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Толваптан Accord 7,5/15/30 mg таблетки се предлагат като 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 таблетка в перфорирани блистери от PVC/алуминий с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6^a Planta,
08039 Barcelona,
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1719/001-012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за това лекарствот е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Полша

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Малта

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толваптан Accord 7,5 mg таблетки
толваптан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 7,5 mg толваптан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

7 × 1 таблетка
10 × 1 таблетка
28 × 1 таблетка
30 × 1 таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1719/001
EU/1/23/1719/002
EU/1/23/1719/003
EU/1/23/1719/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Толваптан Accord 7,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толваптан Accord 7,5 mg таблетки
ТОЛВАПТАН

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толваптан Accord 15 mg таблетки
толваптан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 15 mg толваптан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

7 × 1 таблетка
10 × 1 таблетка
28 × 1 таблетка
30 × 1 таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1719/005
EU/1/23/1719/006
EU/1/23/1719/007
EU/1/23/1719/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Толваптан Accord 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толваптан Accord 15 mg таблетки
ТОЛВАПТАН

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толваптан Accord 30 mg таблетки
толваптан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 30 mg толваптан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

7 × 1 таблетка
10 × 1 таблетка
28 × 1 таблетка
30 × 1 таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1719/009
EU/1/23/1719/010
EU/1/23/1719/011
EU/1/23/1719/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Толваптан Accord 30 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толваптан Accord 30 mg таблетки
ТОЛВАПТАН

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Толваптан Accord 7,5 mg таблетки

Толваптан Accord 15 mg таблетки

Толваптан Accord 30 mg таблетки

толваптан (tolvaptan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Толваптан Accord и за какво се използва.
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Толваптан Accord
3. Как да приемате Толваптан Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Толваптан Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Толваптан Accord и за какво се използва

Толваптан Accord, който съдържа активното вещество толваптан, принадлежи към група лекарства, наречени антагонисти на вазопресина. Вазопресинът е хормон, който подпомага предотвратяването на загуба на вода от организма чрез намаляване на отделяната урина. Антагонист означава, че то пречи на вазопресина да оказва ефект върху задържането на вода. Това води до намаляване на количеството на водата в организма чрез увеличаване на производството на урина, като в резултат на това се увеличава нивото или концентрацията на натрия в кръвта.

Толваптан Accord се използва за лечение на ниски нива на серумен натрий при възрастни пациенти. Това лекарство Ви е предписано, защото имате понижено ниво на серумния натрий в кръвта в резултат на заболяване, наречено синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНСАДХ), при което бъбреците задържат прекалено много вода. Това заболяване причинява неправилно отделяне на хормона вазопресин, който е предизвикал намаляване на нивото на натрия в кръвта Ви (хипонатриемия). Това може да доведе до трудности при концентриране и запомняне или запазване на равновесие.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Толваптан Accord

Не приемайте Толваптан Accord

- ако сте алергични към толваптан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или ако сте алергични към бензазепин, или производни на бензазепин (напр. беназеприл, кониваптан, фенолдопам мезилат или миртазапин)
- ако бъбреците Ви не функционират (не се образува урина)
- ако имате състояние, при което се увеличава солта в кръвта Ви („хипернатриемия“)
- ако имате състояние, което се свързва с много нисък кръвен обем
- ако не разбирате кога сте жадни
- ако сте бременна

- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Толваптан Accord:

- ако не можете да пиете достатъчно вода или приемът на течности е ограничен
- ако имате затруднения при уриниране или увеличена простата
- ако страдате от чернодробно заболяване
- ако сте имали алергична реакция в миналото към бензазепин, толваптан или други производни на бензазепин (напр. беназеприл, кониваптан, фенолдопам мезилат или миртазапин), или към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако страдате от бъбречно заболяване, наречено автозомно-доминантна поликистозна бъбречна болест (АДПББ)
- ако имате диабет.

Приемане на достатъчно вода

Толваптан Accord предизвиква загуба на вода, защото увеличава произвеждането на урина. Тази загуба на вода може да доведе до нежелани реакции, като сухота в устата и жажда или дори по-сериозни нежелани реакции, като бъбречни проблеми (вж. точка 4). Поради това е важно да имате достъп до вода и да можете да пиете достатъчни количества, когато се чувствате жадни.

Деца и юноши

Толваптан Accord не е подходящ за деца и юноши (под 18 години).

Други лекарства и Толваптан Accord

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва всички лекарства, отпускани без рецепта.

Следните лекарства могат да увеличат ефекта на това лекарство:

- кетоконазол (против гъбични инфекции)
- макролидни антибиотици
- дилтиазем (за лечение на високо кръвно налягане и гръдна болка)
- други продукти, които увеличават солта в кръвта Ви или съдържат големи количества сол.

Следните лекарства могат да намалят ефекта на това лекарство:

- барбитурати (използвани за лечение на епилепсия/гърчове и някои нарушения на съня);
- рифампицин (против туберкулоза).

Това лекарство може да увеличи ефекта на следните лекарства:

- дигоксин (използван за лечение на нарушения на сърдечния ритъм и сърдечна недостатъчност)
- дабигатран етексилат (използван за разреждане на кръвта)
- метформин (използван за лечение на диабет)
- сулфазалазин (използван за лечение на възпалително заболяване на червата или ревматоиден артрит).

Това лекарство може да намали ефекта на следните лекарства:

- десмопресин (използван за повишаване на факторите на кръвосъсирването).

Все пак може да е възможно да вземате тези лекарства и Толваптан Accord заедно. Вашият лекар ще прецени какво е подходящо за Вас.

Толваптан Accord с храни и напитки

Избягвайте да пиете сок от грейпфрут, когато приемате Толваптан Accord.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не вземайте това лекарство, ако сте бременна или кърмите.

При употребата на това лекарство задължително трябва да се използва адекватна контрацепция.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Толваптан Accord да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, в редки случаи може да предизвика замайване или слабост, или кратка загуба на съзнание.

Толваптан Accord съдържа лактоза.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Толваптан Accord

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Лечението със Толваптан Accord ще бъде започнато в болница.
- За лечение на ниското Ви ниво на натрий (хипонатриемия) Вашият лекар ще започне с доза от 15 mg и може след това да я увеличи до максимум 60 mg, за да постигне желаното ниво на серумния натрий. За да наблюдава ефектите на Толваптан Accord, Вашият лекар ще извършва редовно кръвни изследвания. За да постигне желаното ниво на серумния натрий, в някои случаи Вашият лекар може да Ви даде по-ниска доза от 7,5 mg.
- Гълтайте таблетката без да я дъвчете, с чаша вода.
- Приемайте таблетките веднъж дневно, за предпочитане сутрин, със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Толваптан Accord

Ако сте приели повече таблетки от предписаната Ви доза, **изпийте обилно количество вода и незабавно се свържете с Вашия лекар или местната болница.** Не забравяйте да вземете опаковката с Вас, за да е ясно какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Толваптан Accord

Ако забравите да приемете лекарството си, трябва да приемете дозата веднага след като си спомните в същия ден. Ако не приемете таблетката си един ден, вземете Вашата обичайна доза на следващия ден. **НЕ** вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Толваптан Accord

Ако спрете да приемате Толваптан Accord, това може да доведе до повторна поява на ниско ниво на натрия. Следователно трябва да спрете да приемате Толваптан Accord само ако забележите нежелани реакции, изискващи спешна медицинска помощ (вж. точка 4), или ако Вашият лекар Ви каже да направите това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако забележите някоя от следните нежелани реакции, може да Ви е нужна спешна медицинска помощ. Спрете приема на Толваптан Accord и незабавно се свържете с лекар или отидете в най-близката болница, ако:

- имате затруднено уриниране
- откриете подуване по лицето, устните или езика, сърбеж, обрив по цялото тяло или тежки хрипове или задух (симптоми на алергична реакция).

Консултирайте се с Вашия лекар, ако се появят симптоми на умора, загуба на апетит, дискомфорт в горната дясна част на корема, тъмна урина или жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите).

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене
- жажда
- бързо покачване на нивото на натрий.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- прекомерно пиене на вода
- загуба на вода
- високи нива на натрий, калий, креатинина, пикочната киселина и кръвната захар
- понижаване на нивото на кръвната захар
- намален апетит
- припадък
- главоболие
- замаяност
- ниско кръвно налягане при изправяне
- запек
- диария
- сухота в устата
- разпръснати кожни кръвоизливи
- сърбеж
- увеличена нужда от уриниране или по-често уриниране
- умора, обща отпадналост
- висока температура
- общо неразположение
- кръв в урината
- повишени нива на чернодробните ензими в кръвта
- повишени нива на креатинин в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- промяна на вкуса
- бъбречни проблеми.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- алергични реакции (вижте по-горе)
- чернодробни проблеми
- остра чернодробна недостатъчност (ОЧН)
- повишаване на чернодробните ензими.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в**

Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Толваптан Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и на всеки блистер „EXP/Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Толваптан Accord

- Активно вещество: толваптан.
Всяка таблетка Толваптан Accord 7,5 mg съдържа 7,5 mg толваптан.
Всяка таблетка Толваптан Accord 15 mg съдържа 15 mg толваптан.
Всяка таблетка Толваптан Accord 30 mg съдържа 30 mg толваптан.
- Други съставки: лактоза монохидрат, царевично нишесте, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, индигокармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда Толваптан Accord и какво съдържа опаковката

Толваптан Accord 7.5 mg: Светлосини до сини, кръгли, двойноизпъкнали таблетки без покритие, с вдлъбнато релефно означение "MT" от едната страна и "18" от другата страна с приблизителен размер 5,0 mm.

Толваптан Accord 15 mg: Светлосини до сини, триъгълни, двойно изпъкнали таблетки без покритие, с вдлъбнато релефно означение „MT“ от едната страна и „7“ от другата страна с приблизителен размер 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Толваптан Accord 30 mg: Светлосини до сини, кръгли, двойноизпъкнали, таблетки без покритие, с вдлъбнато релефно означение "MT" от едната страна и "8" от другата страна с приблизителен размер 8,1 mm.

Толваптан Accord 7,5/15/30 mg таблетки се предлагат като 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 таблетка в перфорирани блистери от PVC/алуминий с единични дози в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Полша

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Малта

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.