

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety
Tolvaptan Accord 15 mg tablety
Tolvaptan Accord 30 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 7,5 mg tolvaptanu.
Pomocná látka se známým účinkem
17,5 mg laktózy (ve formě monohydrátu) na jednu tabletu

Tolvaptan Accord 15 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 15 mg tolvaptanu.
Pomocná látka se známým účinkem
35 mg laktózy (ve formě monohydrátu) na jednu tabletu

Tolvaptan Accord 30 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 30 mg tolvaptanu.
Pomocná látka se známým účinkem
70 mg laktózy (ve formě monohydrátu) na jednu tabletu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety

Světle modré až modré kulaté bikonvexní nepotahované tablety s vyraženým „MT“ na jedné straně a „18“ na straně druhé o rozměru přibližně 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tablety

Světle modré až modré bikonvexní nepotahované tablety trojúhelníkovitého tvaru s vyraženým „MT“ na jedné straně a „7“ na straně druhé o rozměru přibližně 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tablety

Světle modré až modré kulaté bikonvexní nepotahované tablety s vyraženým „MT“ na jedné straně a „8“ na straně druhé o rozměru přibližně 8,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tolvaptan je indikován u dospělých k léčbě sekundární hyponatrémie při syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

4.2 Dávkování a způsob podání

Jelikož je nezbytné provést titrační fázi dávky a při ní sledovat stav hladiny sodíku v séru a objem krve (viz bod 4.4), musí být léčba tolvaptanem zahájena v nemocnici.

Dávkování

Léčba tolvaptanem musí být zahájena dávkou 15 mg jednou denně. Pro dosažení požadované hladiny sodíku v séru lze dávku zvýšit na maximálně 60 mg jednou denně, je-li tolerována.

U pacientů s rizikem příliš rychlé korekce sodíku, například u pacientů onkologických s velmi nízkou počáteční hladinou sodíku, užívajících diuretika nebo suplementaci sodíkových iontů je třeba zvážit dávku 7,5 mg (viz bod 4.4).

Během titrace je nutné u pacienta sledovat stav hladiny sodíku v séru a objem krve (viz bod 4.4). V případě nedostatečného zvýšení hladiny sodíku v séru je třeba zvážit jiné způsoby léčby, a to buď jiný přípravek místo tolvaptanu, anebo další přípravek jako jeho doplněk. Použití tolvaptanu v kombinaci s dalšími možnostmi může zvýšit riziko příliš rychlé korekce hladiny sodíku v séru (viz bod 4.4 a 4.5). U pacientů se správným zvýšením sodíku v séru je nutné pravidelně sledovat základní onemocnění a vyhodnotit další nutnost léčby tolvaptanem. Ve spojení s hyponatrémií určuje délku léčby základní onemocnění a jeho léčba. Léčba tolvaptanem by měla trvat nejméně do té doby, než se dostatečně vyléčí základní onemocnění nebo než hyponatrémie přestane být klinickým problémem. Tolvaptan se nesmí zapíjet grapefruitovým džusem (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Tolvaptan je kontraindikován u pacientů s anurií (viz bod 4.3). Tolvaptan nebyl studován u pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin. Účinnost a bezpečnost pro tyto pacienty není dostatečně zjištěná. Na základě dostupných údajů není u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením funkce ledvin nutná žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) nejsou k dispozici žádné informace. U těchto pacientů je nutné dávkování upravovat velmi obezřetně a sledovat elektrolyty a stav objemu tekutin (viz bod 4.4). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A a B) není nutná žádná úprava dávkování.

Starší osoby

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tolvaptanu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Podávání tolvaptanu pediatrickým pacientům se nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Podávat nejlépe ráno bez ohledu na příjem potravin. Tablety je nutno polykat bez kousání a zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo benzazepin, případně deriváty benzazepinu (viz bod 4.4)
- Anurie

- Úbytek objemu
- Hypovolemická hyponatrémie
- Hypernatrémie
- Pacienti, kteří nepocítují žízeň
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Akutní potřeba zvýšení hladiny sodíku v séru

Tolvaptan nebyl studován v situacích, kdy se objevila akutní potřeba okamžitě zvýšit sérovou hladinu sodíku. U takových pacientů je nutné zvážit náhradní léčbu.

Dostatečný přísun tekutin

Tolvaptan může mít nežádoucí účinky související s úbytkem tekutin, jako je žízeň, sucho v ústech a dehydratace (viz bod 4.8). Pacienti proto musejí mít dostatečný přísun tekutin a musejí být schopni konzumovat dostatečné množství vody. Pokud jsou tolvaptanem léčeni pacienti, kteří mají omezený příjem tekutin, je nutné jim věnovat zvýšenou péči a zajistit, aby nedošlo k jejich nadměrné dehydrataci.

Dehydratace

U pacientů, kteří užívají tolvaptan, je nutno sledovat objem krve, protože léčba tolvaptanem může způsobit závažnou dehydrataci, která je rizikovým faktorem renální dysfunkce. Pokud je zjištěna dehydratace, přikročte ke vhodným opatřením, což může mimo jiné zahrnovat i nutnost přerušit podávání tolvaptanu nebo snížit jeho dávku a zvýšit příjem tekutin.

Obstrukce odtoku moči

Musí být zajištěn odtok moči. U pacientů s částečnou obstrukcí odtoku moči, například u pacientů s hypertrofií prostaty nebo poruchami močení, existuje zvýšené riziko rozvoje akutní retence moči.

Rovnováha tekutin a elektrolytů

Stav tekutin a elektrolytů je nutné sledovat u všech pacientů a zejména u osob s poškozením funkce ledvin nebo jater. Podávání tolvaptanu může způsobit příliš rychlý nárůst sérové hladiny sodíku (≥ 12 mmol/l za 24 hodin, viz dále); s monitorací sodíku v séru u všech pacientů je proto nutné začít nejpozději 4 až 6 hodin po zahájení léčby. Monitoraci přinejmenším každých 6 hodin je nutné zajistit během prvních 1 až 2 dní, dokud tolvaptan nestabilizuje hladinu sodíku a objem séra.

Příliš rychlá korekce sodíku v séru

U pacientů s velmi nízkou počáteční sérovou hladinou sodíku hrozí vyšší riziko příliš rychlé korekce. Příliš rychlá korekce hyponatrémie (nárůst ≥ 12 mmol/l/24 hodin) může způsobit osmotickou demyelinizaci s následkem dysartrie, mutismu, dysfagie, letargie, afektivních změn, spastické kvadruparézy, epileptických záchvatů, kómatu nebo úmrtí pacienta. Po zahájení léčby je proto u pacientů nutno pečlivě sledovat hladinu sodíku a objem séra (viz výše).

Aby k příliš rychlé korekci hyponatrémie nedošlo, nárůst sodíku v séru nesmí překročit 10 mmol/l/24 hodin až 12 mmol/l/24 hodin a 18 mmol/l/48 hodin. V časně fázi léčby je proto třeba postupovat rovněž opatrně.

Pokud korekce sodíku překročí 6 mmol/l během prvních 6 hodin po podání nebo 8 mmol/l během prvních 6 až 12 hodin, hrozí riziko příliš rychlé korekce. U těchto pacientů je nutno monitorovat hladinu sodíku častěji; doporučujeme také podávání hypotonických tekutin. Pokud dojde k příliš rychlému růstu hladiny sérového sodíku (> 12 mmol/l za 24 hodin nebo ≥ 18 mmol/l za 48 hodin), léčbu tolvaptanem je nutné zastavit a zajistit podání hypotonického roztoku.

U pacientů s vyšším rizikem syndromu demyelinizace (např. při jejich hypoxii, alkoholismu nebo podvýživě) může být korekce pomalejší než u pacientů bez těchto rizikových faktorů. Tyto pacienty je třeba velmi pečlivě sledovat a léčit.

Maximální opatrnosti je třeba, pokud pacienti před podáním tolvaptanu obdrželi jiné přípravky ke korekci hyponatrémie nebo léky stimulující sérovou hladinu sodíku (viz bod 4.5). Vzhledem k možným aditivním účinkům u těchto pacientů hrozí vyšší riziko příliš rychlé korekce sodíku během prvních 1 až 2 dní léčby.

Současné podávání tolvaptanu s jinými léčivými přípravky ke korekci hyponatrémie a léčivé přípravky zvyšujícími sérovou hladinu sodíku se proto nedoporučuje během úvodní léčby nebo u dalších pacientů s velmi nízkými výchozími koncentracemi sodíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetičtí pacienti se zvýšenou koncentrací glukózy (např. přes 300 mg/dl) mohou vykazovat pseudohyponatrémii. Před a během léčby tolvaptanem je nutné vyloučit přítomnost tohoto stavu. Tolvaptan může způsobit hyperglykémii (viz bod 4.8). Diabetickým pacientům léčeným tolvaptanem je proto nutné věnovat zvýšenou pozornost. To platí zejména pro pacienty s nedostatečně kontrolovaným diabetem typu II.

Jaterní toxicita na podkladě idiosynkratické reakce

V klinických studiích, ve kterých se zkoumal pro jinou indikaci (PCHLAD - polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu), s dlouhodobým užíváním tolvaptanu ve vyšších dávkách než pro schválenou indikaci, bylo pozorováno poškození jater vyvolané tolvaptanem (viz bod 4.8).

Po uvedení tolvaptanu na trh bylo při léčbě PCHLAD hlášeno akutní jaterní selhání vyžadující transplantaci jater (viz bod 4.8).

V těchto klinických studiích byla u tří pacientů užívajících tolvaptan pozorována klinicky významná zvýšení (více než trojnásobek horního limitu normálních hodnot, *Upper Limit of Normal* [ULN]) alaninaminotransferázy v séru (ALT) doprovázená klinicky významnými zvýšeními (více než $2 \times$ ULN) celkového bilirubinu v séru. Kromě toho byl u pacientů užívajících tolvaptan [4,4 % (42/958)] pozorován vyšší výskyt významných zvýšení ALT v porovnání s pacienty, kteří užívali placebo [1,0 % (5/484)]. Zvýšení ($> 3 \times$ ULN) sérové aspartátaminotransferázy (AST) byla pozorována u 3,1 % (30/958) pacientů užívajících tolvaptan a 0,8 % (4/484) pacientů, kteří užívali placebo. Většina případů abnormálních hladin jaterních enzymů byla pozorována v prvních 18 měsících léčby. Po přerušení podávání tolvaptanu se zvýšené hodnoty postupně zlepšily. Tato zjištění by mohla naznačovat, že tolvaptan může způsobovat nevratné a potenciálně fatální poškození jater.

V poregistrační studii bezpečnosti tolvaptanu u sekundární hyponatrémie při SIADH bylo pozorováno několik případů poškození jater a zvýšené hladiny transamináz (viz bod 4.8).

U pacientů užívajících tolvaptan, kteří vykazují symptomy, jež mohou naznačovat poškození jater, včetně únavy, anorexie, dyskomfortu v oblasti pravého horního kvadrantu břicha, tmavého zbarvení moči nebo žloutenky, je nutno ihned provést jaterní testy. Pokud existuje podezření na poškození jater, je nutno okamžitě přerušit podávání tolvaptanu, zahájit vhodnou léčbu a provést vyšetření s cílem určit pravděpodobnou příčinu. Tolvaptan nesmí být pacientovi znovu podán, dokud nebude definitivně zjištěno, že příčina pozorovaného poškození jater nemá žádnou souvislost s léčbou tolvaptanem.

Anafylaxe

Po uvedení přípravku na trh byla po podání tolvaptanu velmi vzácně hlášena anafylaxe (včetně anafylaktického šoku a generalizované vyrážky). Pacienti musí být během léčby pečlivě monitorováni. U pacientů se známými hypersenzitivními reakcemi na benzazepiny nebo deriváty benzazepinu (např.

benazepril, konivaptan, fenoldopam-mesilát nebo mirtazapin) může existovat riziko hypersenzitivní reakce na tolvaptan (viz bod 4.3 Kontraindikace).

Pokud se vyskytne anafylaktická reakce nebo jiné závažné alergické reakce, podávání tolvaptanu se musí okamžitě zastavit a musí se zahájit příslušná terapie. Protože je hypersenzitivita kontraindikací (viz bod 4.3), léčba se nikdy nesmí znovu zahájit po anafylaktické reakci nebo jiných závažných alergických reakcích.

Laktóza

Tolvaptan obsahuje jako pomocnou látku laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání tolvaptanu s jinými léčivými přípravky ke korekci hyponatrémie a přípravky zvyšujícími sérovou hladinu sodíku

Se současným podáváním tolvaptanu a jinými přípravky ke korekci hyponatrémie (hypertonický roztok chloridu sodného, perorálně podávaný sodík a jiné přípravky zvyšujícími sérovou hladinu sodíku) nejsou žádné zkušenosti z kontrolovaných klinických studií. Hladinu sodíku mohou zvyšovat i léčivé přípravky s vysokým obsahem sodíku, například šumivé formy analgetik a některé přípravky proti dyspepsii obsahující sodík. Konkomitantní podávání tolvaptanu s jinými přípravky ke korekci hyponatrémie a přípravky zvyšujícími sérovou hladinu sodíku může mít za následek zvýšené riziko nadměrně rychlé korekce této hladiny, a proto se nedoporučuje během úvodní léčby nebo u dalších pacientů s velmi nízkými výchozími koncentracemi sodíku v séru, kde rychlá korekce může znamenat riziko osmotické demyelinizace (viz bod 4.4).

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku tolvaptanu

Inhibitory CYP3A4

Po podání silných inhibitorů CYP3A4 se koncentrace tolvaptanu v plazmě zvýšila až 5,4násobně, hodnoceno podle plochy pod křivkou časového průběhu koncentrace (AUC). Při současném podávání inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazolu, makrolidových antibiotik, diltiazemu) s tolvaptanem je nutné dbát velké opatrnosti. Současné podání grapefruitové šťávy a tolvaptanu způsobilo 1,8násobné zvýšení expozice vůči tolvaptanu. Pacienti, kteří užívají tolvaptan, by se měli vyhnout konzumaci grapefruitové šťávy.

Induktory CYP3A4

Po podání induktorů CYP3A4 se koncentrace tolvaptanu v plazmě snížila až na 87 % AUC. Při současném podávání induktorů CYP3A4 (např. rifampicinu, barbiturátů nebo třezalky tečkované) a tolvaptanu je nutné dbát velké opatrnosti.

Vliv tolvaptanu na farmakokinetiku jiných léčivých látek

Substráty CYP3A4

U zdravých osob nemá tolvaptan, substrát CYP3A4, žádný dopad na koncentrace některých dalších substrátů CYP3A4 v plazmě (např. warfarin nebo amiodaron). Tolvaptan zvýšil plazmatické hladiny lovastatinu 1,3krát až 1,5krát. I když toto zvýšení nemá žádnou klinickou relevanci, naznačuje, že tolvaptan může potenciálně zvýšit expozici vůči substrátům CYP3A4.

Substráty transportérů

Substráty P-glykoproteinu

Studie prováděné *in-vitro* naznačují, že je tolvaptan substrátem a kompetitivním inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp). Při souběžném podávání s více 60 mg dávkami tolvaptanu jednou denně došlo ke zvýšení koncentrací digoxinu v ustáleném stavu (1,3krát u maximální pozorované koncentrace v plazmě [$C_{\max}$] a 1,2krát u plochy pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase během intervalu dávkování [AUC_t]). Během léčby tolvaptanem musí proto být pacienti užívající digoxin nebo jiné úzce zaměřené terapeutické P-gp substráty (např. dabigatran-etexilát) léčeni s opatrností a vyšetření ohledně nadměrných účinků.

BCRP a OCT1

Souběžné podávání tolvaptanu (90 mg) se substrátem BCRP rosuvastatinem (5 mg) zvýšilo $C_{\max}$ rosuvastatinu o 54 % a AUC_t o 69 %. Pokud jsou současně s tolvaptanem podávány substráty BCRP (např. sulfasalazin), musí být pacienti léčeni s opatrností a vyšetření ohledně nadměrných účinků. Pokud jsou současně s tolvaptanem podávány substráty OCT1 (např. metformin), musí být pacienti léčeni s opatrností a vyšetření ohledně nadměrných účinků tohoto léčivého přípravku.

Diuretika

I když se nezdá, že by souběžné užívání tolvaptanu a kličkových a thiazidových diuretik mělo synergistické nebo aditivní účinky, každá kategorie těchto přípravků má potenciál vyvolat závažnou dehydrataci, která je rizikovým faktorem renální dysfunkce. Pokud je zjištěna dehydratace nebo renální dysfunkce, přikročte ke vhodným opatřením, což může mimo jiné zahrnovat i nutnost přerušit podávání tolvaptanu a/nebo diuretik, zvýšit příjem tekutin, zhodnotit a zaměřit se na jiné případné příčiny renální dysfunkce nebo dehydratace.

Současné podávání s analogy vasopresinu

Tolvaptan kromě akvaretického účinku na ledviny blokuje cévní receptory V2 pro vasopresin, které se podílejí na uvolňování hemokoagulačních faktorů (např. von Willebrandův faktor) z endotelových buněk. Účinek analogů vasopresinu (například desmopressinu), může proto být při současném podávání oslaben u pacientů, kteří tato analoga užívají k prevenci krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné nebo pouze omezené údaje o použití tolvaptanu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Tolvaptan je kontraindikován v průběhu těhotenství (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby tolvaptanem používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda je tolvaptan vylučován do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování tolvaptanu do mateřského mléka (podrobnosti viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Tolvaptan je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly účinky na fertilitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tolvaptan nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně při řízení nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že se občas mohou objevit závratě, tělesná slabost či mdloby.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Profil nežádoucích účinků tolvaptanu při SIADH vychází z databáze klinických studií provedených na 3294 pacientech léčených tímto přípravkem a odpovídá farmakologii léčivé látky. Farmakodynamicky předvídatelnými a nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky jsou pocit žízně vyskytující se přibližně u 18 % pacientů, sucho v ústech vyskytující se přibližně u 9 % pacientů a pollakisurie vyskytující se přibližně u 6 % pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnost výskytu nežádoucích účinků v klinických studiích je: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvenci nežádoucích účinků hlášených během postmarketingového používání nelze určit, protože se odvozuje od spontánních hlášení. V důsledku toho je frekvence těchto nežádoucích účinků kvalifikována jako „není známo“.

Třídy orgánových systémů	Četnost			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému				anafylaktický šok, generalizovaná vyrážka
Poruchy metabolismu a výživy		polydipsie, dehydratace, hyperkalémie, hyperglykémie ¹ , hypoglykémie ¹ , hypernatrémie ¹ , hyperurikémie ¹ , snížení chuti k jídlu		
Poruchy nervového systému		synkopa ¹ , bolest hlavy ¹ , závrat ¹	dysgeuzie	
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze		
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zácpa, průjem ¹ , sucho v ústech		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		ekchymóza, svědění	svědící vyrážka ¹¹	
Poruchy ledvin a močových cest		polakisurie, polyurie	porucha funkce ledvin	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pocit žízně	asténie, pyrexie, malátnost ¹		

Třídy orgánových systémů	Četnost			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest				poruchy jater ² , akutní selhání jater ³
Vyšetření		krev v moči ¹ , zvýšená hladina alaninaminotransferázy (viz bod 4.4) ¹ , zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (viz bod 4.4) ¹ , zvýšená hladina kreatininu v krvi	zvýšený bilirubin (viz bod 4.4) ¹	zvýšená hladina transamináz ²
Chirurgické a léčebné postupy	rychlá korekce hyponatrémie, někdy s následkem neurologických potíží			

¹ pozorováno v klinických studiích studiích zkoumajících jiné indikace

² z poregistrační studie bezpečnosti u sekundární hyponatrémie při SIADH

³ pozorováno při léčbě PCHLAD tolvaptanem po jeho uvedení na trh. Transplantace jater byla nezbytná.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Rychlá korekce hyponatrémie

V poregistrační studii bezpečnosti tolvaptanu u sekundární hyponatrémie při SIADH, do níž byl zařazen vysoký podíl pacientů s nádory (zejména malobuněčným karcinomem plic), pacientů s nízkou počáteční sérovou hladinou sodíku nebo současně léčených diuretiky a/nebo roztokem chloridu sodného, došlo k rychlé korekci hyponatrémie, vyšší než v klinických studiích studiích.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Jednorázové dávky až do 480 mg a vícečetné dávky až do 300 mg za den podávané po dobu pěti dnů zdravým dobrovolníkům během klinických zkoušek byly dobře tolerované. Neexistuje žádné specifické antidotum intoxikace tolvaptanem. Lze očekávat, že známky a příznaky akutního předávkování budou stejné jako u nadměrného farmakologického účinku: zvýšení sérové koncentrace sodíku, polyurie, žízeň a dehydratace/hypovolémie (nadměrná a dlouhodobá akvaréza).

U pacientů s podezřením na předávkování tolvaptanem se doporučuje vyšetření vitálních funkcí, koncentrací elektrolytů, EKG a stavu tekutin. Vhodná náhrada vody a/nebo elektrolytů musí pokračovat, dokud akvaréza neodezní. Dialýza nemusí být při odstraňování tolvaptanu účinná kvůli vysoké vazebné afinitě na humánní protein v plazmě (> 98 %).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diuretika, antagonisté vasopresinu, ATC kód: C03XA01

Mechanismus účinku

Tolvaptan je selektivní antagonist V2 receptoru pro vasopresin, který specificky blokuje vazbu arginin-vasopresinu (AVP) na receptorech V2 na distálních částech nefronu. Afinita tolvaptanu k humánnímu V2 receptoru je 1,8krát vyšší než u nativního AVP.

Při perorálním podání dávek 7,5 mg až 120 mg tolvaptanu došlo u zdravých dospělých účastníků ke zvýšenému vylučování moči do 2 hodin od podání. Po jednorázovém perorálním podání 7,5 mg až 60 mg se 24hodinový objem moči zvýšil úměrně dávce, přičemž činil 3 až 9 litrů. U všech dávek se rychlost vylučování moči vrátila k normálu po 24 hodinách. Při jednorázovém podání 60 mg až 480 mg činila střední hodnota objemu moči po 0 až 12 hodinách asi 7 litrů a byla nezávislá na dávce. Výrazně vyšší dávky tolvaptanu vyvolávají dlouhodobější reakci bez dopadu na objem vyloučené moči, protože aktivní koncentrace tolvaptanu jsou v organismu přítomny delší dobu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hyponatrémie

Ve dvou pivotních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích užívalo po dobu třiceti dnů tolvaptan (n = 216) nebo placebo (n = 208) při výchozí dávce 15 mg/den 424 pacientů s euolemickou nebo hypervolemickou hyponatrémií (sérový sodík < 135 mEq/l), způsobenou řadou různých příčin (srdeční selhání, cirhóza jater, SIADH a další). Podle reakce bylo možné po třídní titraci zvýšit dávku až na 30 mg/den a 60 mg/den. Průměrná koncentrace sodíku v séru při vstupu do studie byla 129 mEq/l (rozsah 114 mEq/l až 136 mEq/l).

Primárním cílovým parametrem těchto studií byla průměrná denní AUC pro změnu v sérovém sodíku od výchozí hodnoty do 4. dne a od výchozí hodnoty do 30. dne. Tolvaptan se ukázal jako účinnější než placebo (p < 0,0001) pro obě období v obou studiích. Tento účinek byl pozorován u všech pacientů – u skupiny pacientů s těžkým poškozením (sérový sodík: < 130 mEq/l), u skupiny pacientů se středně závažným poškozením (sérový sodík: 130 mEq/l až < 135 mEq/l) a u všech skupin podle etiologie onemocnění (např. srdeční selhání, cirhóza, SIADH/jiné). Sedm dnů po přerušení léčby hodnoty sodíku poklesly na úroveň pacientů užívajících placebo.

Souhrnná analýza výsledků obou zkoušek po třech dnech léčby ukázala, že k normalizaci koncentrací sérového sodíku došlo u pětikrát vyššího počtu pacientů užívajících tolvaptan než pacientů s placebem (49 % oproti 11 %). Tento účinek pokračoval až do 30. dne, kdy se normální koncentrace stále vyskytovaly u vyššího počtu pacientů užívajících tolvaptan než pacientů s placebem (60 % oproti 27 %). Tyto reakce byly u pacientů pozorovány bez souvislosti s výchozím onemocněním. Výsledky sebehodnocení zdravotního stavu pomocí Zdravotnického dotazníku pro stanovení mentálního skóre SF-12 ukázaly statisticky významné a klinicky relevantní zlepšení při léčbě tolvaptanem oproti léčbě placebem.

V rámci další klinické zkoušky zahrnující pacienty (libovolné etiologie), kteří absolvovali jednu z pivotních studií týkajících se hyponatrémie, byly po dobu 106 týdnů vyhodnocovány údaje ohledně dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti tolvaptanu. Léčbu tolvaptanem v rámci otevřené pokračovací studie zahájilo celkem 111 pacientů bez ohledu na svou předchozí randomizaci. Již první den po podání dávky bylo pozorováno zlepšení hladin sérového sodíku a tento vývoj pokračoval až do vyhodnocení léčby ve 106. týdně. Jakmile byla léčba zastavena, koncentrace sodíku v séru poklesla přibližně na výchozí hodnoty bez ohledu na znovuzahájení standardní léčby.

V pilotní, randomizované (1:1:1) a dvojitě zaslepené klinické studii u 30 pacientů se sekundární hyponatrémií vyvolanou SIADH byla posouzena farmakodynamika tolvaptanu po podání

jednorázových dávek 3,75 mg, 7,5 mg a 15 mg. Výsledky byly velmi různorodé a pro jednotlivé dávkové skupiny se značně překrývaly. Změny neměly významnou korelaci s expozicí tolvaptanu. Střední maximální změny v sérové hladině sodíku byly nejvyšší po dávce 15 mg (7,9 mmol/l), medián maximální změny však byl nejvyšší u 7,5 mg (6,0 mmol/l). Individuální maximální nárůsty sodíku v séru negativně korelovaly s bilancí tekutin; průměrná změna v bilanci klesala závisle na dávce. Střední změna v kumulativním množství moči a rychlost vylučování moči byly 2krát vyšší u dávky 15 mg než u 7,5 mg a 3,75 mg, které vykazaly podobné odpovědi.

Srdeční selhání

Studie EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* neboli *studie účinnosti antagonismu vasopresinu při srdečním selhání s využitím tolvaptanu*) byla dlouhodobá, dvojité zaslepená, kontrolovaná klinická studie pacientů hospitalizovaných se zhoršujícím se srdečním selháním a příznaky a symptomy objemového přetížení. V dlouhodobé zkoušce užívalo celkem 2072 pacientů tolvaptan 30 mg a současně jim byla poskytována standardní léčba, zatímco dalších 2061 pacientů užívalo společně se standardní léčbou placebo. Primárním cílem studie bylo porovnat účinky tolvaptanu doplněného standardní léčbou s účinky placebo doplněného standardní léčbou na dobu do úmrtí ze všech příčin a na dobu do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání. Léčba tolvaptanem neměla žádné statisticky významné dopady (ať již kladné nebo záporné) na celkové přežití nebo spojený klinický cíl týkající se kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání a nepřinesla žádný přesvědčivý důkaz o klinicky relevantních přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tolvaptanem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě diluční hyponatrémie (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při perorálním podání se tolvaptan velmi rychle vstřebává, přičemž nejvyšší koncentrace v plazmě nastávají asi 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost tolvaptanu je asi 56 %. Společné podání 60 mg dávky při vysoce tučném jídle zvyšuje maximální koncentraci 1,4krát bez změny hodnoty AUC či v tvorbě moči. Po jednotlivých perorálně podaných dávkách ≥ 300 mg se nejvyšší koncentrace v plazmě jeví jako stagnující, pravděpodobně kvůli saturaci potenciálu vstřebání.

Distribuce

Tolvaptan se reverzibilně váže (98 %) na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Tolvaptan je významnou měrou metabolizován v játrech. Méně než 1 % nemetabolizované aktivní látky se vyloučí močí bez změny.

Studie *in-vitro* naznačují, že tolvaptan nebo jeho oxobutyrický metabolit mohou potenciálně inhibovat transportéry OATP1B1, OAT3, BCRP a OCT1. Podávání rosuvastatinu (substrátu OATP1B1) nebo furosemidu (substrátu OAT3) zdravým osobám se zvýšenou plazmatickou hladinou metabolitu, kyseliny oxobutyrové (inhibitor OATP1B1 a OAT3), farmakokinetiku rosuvastatinu ani furosemidu významně nezměnilo. Viz bod 4.5.

Eliminace

Konečný poločas vylučování je asi 8 hodin a stabilních koncentrací tolvaptanu je dosaženo po první dávce.

Při experimentech s radioaktivně označeným tolvaptanem se ukázalo, že 40 % radioaktivity se objevilo v moči a 59 % radioaktivity ve stolici, kde nezměněný tolvaptan představoval 32 % radioaktivity. Tolvaptan je jen vedlejší složkou plazmy (3 %).

Linearita

U dávek od 7,5 mg do 60 mg vykazuje tolvaptan lineární farmakokinetiku.

Farmakokinetika u speciálních skupin pacientů

Věk

Clearance tolvaptanu není nijak významně ovlivňována věkem.

Porucha funkce jater

Vliv lehké nebo středně těžké poruše funkce jater (Child-Pugh A a B) na farmakokinetiku tolvaptanu byl zkoumán u 87 pacientů s jaterním onemocněním různého původu. U dávek v rozsahu od 5 mg do 60 mg nebyly zjištěny žádné klinicky významné změny clearance. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) jsou k dispozici velmi omezené údaje.

V populaci pacientů s jaterním edémem použité k farmakokinetické analýze byla plocha pod křivkou (AUC) tolvaptanu u pacientů s těžkou (Child-Pugh C) poruchou funkce jater 3,1krát vyšší a lehkou nebo středně těžkou (Child-Pugh A nebo B) poruchou funkce jater 2,3krát vyšší než u zdravých osob.

Porucha funkce ledvin

V analýze farmakokinetiky u populace pacientů se srdečním selháním nebyly koncentrace tolvaptanu u pacientů s lehkou (clearance kreatininu [Cl_{CR}] 50 ml/min až 80 ml/min) nebo středně (Cl_{CR} 20 ml/min až 50 ml/min) těžkou poruchou funkce ledvin nijak významně odlišné od koncentrací tolvaptanu u pacientů s normální funkcí ledvin (Cl_{CR} 80 ml/min až 150 ml/min). Účinnost a bezpečnost tolvaptanu pro osoby s clearance kreatininu < 10 ml/min nebyly hodnoceny, a jsou tedy neznámé.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U králíků byla při podání dávky 1000 mg/kg/den (3,9krát vyšší expozice než u lidí při dávce 60 mg podle AUC) zjištěna teratogenita. Při dávce 300 mg/kg/den (1,9krát vyšší expozice oproti doporučené 60 mg dávce pro člověka podle AUC) nebyly u králíků zjištěny žádné teratogenní účinky. Při perinálních a postnatálních studiích potkanů byla při vysoké dávce 1000 mg/kg/den sledována opožděná osifikace a snížená hmotnost mláďat.

Dvě studie fertility u potkanů demonstrovaly účinek na rodičovskou generaci (snížení příjmu potravy a nárůst tělesné hmotnosti, salivace), ale tolvaptan neovlivnil reprodukční schopnosti samic a nebyly zaznamenány žádné účinky na plod. U samic byly v obou studiích pozorovány abnormální estrální cykly.

Hodnota bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) na reprodukci u samic (100 mg/kg/den) byla asi 6,7krát vyšší než expozice člověka při doporučené 60 mg dávce podle AUC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy

Mikrokrystalická celulóza

Magnesium-stearát

Sodná sůl kroskarmelózy
Hyprolóz
Kukuřičný škrob
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tablety je k dispozici jako 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech PVC/Al.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1719/001-012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. března 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety
tolvaptan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 7,5 mg tolvaptanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

7×1 tableta
10×1 tableta
28×1 tableta
30×1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety
tolvaptan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tolvaptan Accord 15 mg tablety
tolvaptan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 15 mg tolvaptanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

7 × 1 tableta

10 × 1 tableta

28 × 1 tableta

30 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tolvaptan Accord 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tolvaptan Accord 15 mg tablety
tolvaptan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tolvaptan Accord 30 mg tablety
tolvaptan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 30 mg tolvaptanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tableta

7 × 1 tableta
10 × 1 tableta
28 × 1 tableta
30 × 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Tolvaptan Accord 30 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÉ BLISTRY
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tolvaptan Accord 30 mg tablety
tolvaptan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety

Tolvaptan Accord 15 mg tablety

Tolvaptan Accord 30 mg tablety

tolvaptan

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tolvaptan Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tolvaptan Accord užívat
3. Jak se přípravek Tolvaptan Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tolvaptan Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tolvaptan Accord a k čemu se používá

Přípravek Tolvaptan Accord, který obsahuje léčivou látku tolvaptan, patří do skupiny léků zvaných antagonisté vasopresinu. Vasopresin je hormon, který předchází ztrátám tekutin z organismu snížením objemu moči. Antagonista vasopresinu pak omezuje účinek vasopresinu, který spočívá v zadržování tekutiny v těle. To vede ke snížení množství vody v organismu zvýšenou tvorbou moči a následně ke zvýšení hladiny nebo koncentrace sodíku v krvi.

Přípravek Tolvaptan Accord se používá k léčbě nízké hladiny sodíku v krvi u dospělých. Tento lék Vám byl předepsán kvůli léčbě onemocnění nazvaného „syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu“ (SIADH). Toto onemocnění, kdy ledviny zadržují v organismu příliš mnoho tekutin, vede ke snížení hladiny sodíku v krvi. Onemocnění způsobuje nedostatečnou produkci hormonu vasopresinu a následně příliš nízkou hladinu sodíku v krvi (tzv. hyponatrémii). Ta může být příčinou problémů s koncentrací a pamětí či udržováním rovnováhy tekutin v organismu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tolvaptan Accord užívat

Neužívejte přípravek Tolvaptan Accord

- jestliže jste alergický(á) na tolvaptan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo pokud jste alergický(á) na benzazepin nebo deriváty benzazepinu (např. benazepril, konivaptan, fenoldopam-mesilát nebo mirtazapin)
- jestliže vaše ledviny nepracují (netvoří moč)
- jestliže trpíte stavem, při němž se zvyšuje koncentrace soli v krvi („hypernatrémie“)
- jestliže máte stav spojený s velmi nízkým objemem krve
- jestliže nepociťujete žízeň
- jestliže jste těhotná
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Tolvaptan Accord se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže nemůžete pít dostatečné množství tekutin nebo máte omezený příjem tekutin
- jestliže máte problémy s močením nebo máte zvětšenou prostatu
- jestliže máte onemocnění jater
- jestliže jste v minulosti měl(a) alergickou reakci na benzazepin, tolvaptan, případně na jiné deriváty benzazepinu (např. benazepril, konivaptan, fenoldopam-mesilát nebo mirtazapin) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (jsou uvedeny v bodě 6)
- jestliže máte onemocnění ledvin (tzv. polycystickou chorobou ledvin autozomálně dominantního typu (PCHLAD))
- jestliže máte cukrovku.

Dostatečný příjem tekutin

Přípravek Tolvaptan Accord způsobuje úbytek tekutin tím, že zvyšuje tvorbu moči. Tento úbytek tekutin může mít nežádoucí účinky, jako je sucho v ústech a žízeň, či ještě závažnější nežádoucí účinky, jako jsou poruchy funkce ledvin (viz bod 4). Z tohoto důvodu je důležité, abyste měl(a) zajištěný dostatečný přísun tekutin a byl(a) schopen(schopna) konzumovat dostatečné množství tekutin, jakmile pocítíte žízeň.

Děti a dospívající

Přípravek Tolvaptan Accord se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Tolvaptan Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. A to včetně všech léků získaných bez lékařského předpisu.

Následující léčivé přípravky mohou účinky tohoto léčivého přípravku zesílit:

- ketokonazol (proti plísnovým infekcím),
- makrolidová antibiotika,
- díltiazem (léčba vysokého krevního tlaku a bolestí na hrudi),
- jiné přípravky, které jsou bohaté na sůl nebo zvyšují její množství v krvi.

Následující léčiva mohou účinek tohoto léčivého přípravku zeslabit:

- barbituráty (používané k léčbě epilepsie/záchvatů a některých poruch spánku),
- rifampicin (proti tuberkulóze).
- třezalka tečkovaná, bylinný léčivý přípravek používaný k léčbě deprese.

Přípravek může zesilovat účinek těchto léků:

- digoxin (používá se k léčbě nepravidelností srdečního rytmu a srdečního selhání),
- dabigatran-etexilát (používá se k ředění krve),
- metformin (slouží k léčbě diabetu),
- sulfasalazin (slouží k léčbě zánětlivých onemocnění střev nebo revmatoidní artritidy (zánětlivé onemocnění kloubů)).

Přípravek může snižovat účinek následujících léčiv:

- desmopressin (lék zvyšující hladinu faktorů krevní srážlivosti).

Přesto však může být současné užívání těchto léků a přípravku Tolvaptan Accord v pořádku. O tom, co je pro Vás vhodné, rozhodne Váš lékař.

Přípravek Tolvaptan Accord s jídlem a pitím

Přípravek Tolvaptan Accord se nesmí zapíjet grapefruitovou šťávou.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek **nesmíte užívat**, jestliže jste těhotná či kojíte.

Během užívání tohoto přípravku musí být používány vhodné antikoncepční prostředky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Tolvaptan Accord nepříznivě ovlivnil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně příležitostně můžete cítit závrať nebo mít pocit slabosti, případně můžete na krátkou dobu upadnout do mdlob.

Přípravek Tolvaptan Accord obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Tolvaptan Accord užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Léčba přípravkem Tolvaptan Accord bude zahájena v nemocnici.
- Léčbu nízké hladiny sodíku (hyponatrémie) lékař zahájí dávkou 15 mg, kterou může případně zvýšit až na 60 mg, aby dosáhl požadované hladiny sodíku v séru. Lékař bude provádět pravidelné krevní testy ke sledování účinku přípravku Tolvaptan Accord. K dosažení požadované hladiny sodíku v séru může lékař v některých případech podat nižší dávku 7,5 mg.
- Tabletou spolkněte bez žvýkání a zapijte sklenicí vody.
- Tablety užívejte jednou denně, nejlépe ráno společně s jídlem nebo bez něj.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tolvaptan Accord, než jste měl(a)

Pokud jste si užil(a) více tablet, než kolik máte předepsáno, **vypijte velké množství vody a ihned se obraťte na svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.** Nezapomeňte si vzít s sebou obal od léku, aby bylo jasné, jaký přípravek jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tolvaptan Accord

Jestliže jste si zapomněl(a) vzít svůj lék, vezměte si příslušnou dávku ten den hned, jakmile si vzpomenete. Pokud si dávku nevezmete ve stejný den, druhý den si vezměte dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tolvaptan Accord

Jestliže přestanete užívat přípravek Tolvaptan Accord, může se hladina sodíku v séru opět snížit. Přípravek Tolvaptan Accord proto vysaďte pouze v případě výskytu nežádoucích účinků, které vyžadují okamžitou lékařskou péči (viz bod 4), nebo pokud vás k tomu vyzve váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u Vás projeví kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, je možné, že budete potřebovat okamžitou lékařskou péči. Přestaňte užívat přípravek Tolvaptan Accord a ihned kontaktujte lékaře nebo navštivte nejbližší nemocnici, jestliže:

- máte potíže s močením,

- Vám oteče tvář, rty nebo jazyk, objeví se svědění, celková vyrážka nebo závažný sípot či potíže s dýcháním (příznaky alergické reakce).

Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás projevila únava, ztráta chuti k jídlu, nepříjemné pocity v pravé horní oblasti břicha, tmavá moč nebo žloutenka (zežloutnutí pokožky nebo očí).

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 osoby z 10)

- nevolnost
- žízeň,
- rychlý vzestup hladiny sodíku.

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby z 10)

- nadměrné pití vody
- ztráta vody
- vysoké hladiny sodíku, draslíku, kreatininu, kyseliny močové a krevního cukru
- snížení hladiny krevního cukru
- snížená chuť k jídlu
- mdloby
- bolest hlavy
- závrat
- nízký krevní tlak při vstávání
- zácpa
- průjem
- suchá ústa
- krvácivé skvrny na kůži
- svědění
- zvýšená potřeba močit nebo častější močení
- únava, celková slabost
- horečka
- pacient se obecně necítí dobře
- krev v moči
- zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi
- zvýšená hladina kreatininu v krvi.

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 osoby ze 100)

- změna chuti
- onemocnění ledvin.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- alergické reakce (viz výše)
- potíže s játry
- akutní selhání jater
- zvýšení hladiny jaterních enzymů.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

5. Jak přípravek Tolvaptan Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici nebo na každém blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tolvaptan Accord obsahuje

- Léčivou látkou je tolvaptan.
Jedna tableta přípravku Tolvaptan Accord 7,5 mg obsahuje 7,5 mg tolvaptanu.
Jedna tableta přípravku Tolvaptan Accord 15 mg obsahuje 15 mg tolvaptanu.
Jedna tableta přípravku Tolvaptan Accord 30 mg obsahuje 30 mg tolvaptanu.
- Pomocnými látkami jsou monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát, sodná sůl kroskarmelózy, hyprolóza, hliníty lak indigokarmínu (E 132).

Jak přípravek Tolvaptan Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Tolvaptan Accord 7,5 mg: Světle modré až modré kulaté bikonvexní nepotahované tablety s vyraženým „MT“ na jedné straně a „18“ na straně druhé o rozměru přibližně 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tablety: Světle modré až modré bikonvexní nepotahované tablety trojúhelníkovitého tvaru s vyraženým „MT“ na jedné straně a „7“ na straně druhé o rozměru přibližně 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tablety: Světle modré až modré kulaté bikonvexní nepotahované tablety s vyraženým „MT“ na jedné straně a „8“ na straně druhé o rozměru přibližně 8,1 mm.

Přípravek Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tablety je k dispozici jako 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech PVC/Al v krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <měsíc/RRRR>.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.