

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolvaptan Accord 7,5 mg δισκία

Tolvaptan Accord 15 mg δισκία

Tolvaptan Accord 30 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tolvaptan Accord 7,5 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 7,5 mg τολβαπτάνη.

Έκδοχο με γνωστή δράση

17,5 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική) ανά δισκίο

Tolvaptan Accord 15 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg τολβαπτάνη.

Έκδοχο με γνωστή δράση

35 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική) ανά δισκίο

Tolvaptan Accord 30 mg δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg τολβαπτάνη.

Έκδοχο με γνωστή δράση

70 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική) ανά δισκίο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Tolvaptan Accord 7,5 mg δισκία

Ανοιχτού μπλε έως μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, χωρίς επικάλυψη, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «MT» στη μία πλευρά και «18» στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις, κατά προσέγγιση, 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg δισκία

Ανοιχτού μπλε έως μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, χωρίς επικάλυψη, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «MT» στη μία πλευρά και «7» στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις, κατά προσέγγιση, 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg δισκία

Ανοιχτού μπλε έως μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, χωρίς επικάλυψη, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «MT» στη μία πλευρά και «8» στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις, κατά προσέγγιση, 8,1 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η τολβαπτάνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υπονατριαιμία δευτεροπαθή λόγω συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Λόγω της ανάγκης για μία φάση τιτλοποίησης της δόσης με στενή παρακολούθηση του νατρίου του ορού και της κατάστασης ογκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4), η θεραπεία με τολβαπτάνη πρέπει να ξεκινά στο νοσοκομείο.

Δοσολογία

Η τολβαπτάνη πρέπει να ξεκινά με δόση 15 mg άπαξ ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε ένα μέγιστο 60 mg άπαξ ημερησίως, ανάλογα με το πώς γίνεται ανεκτή για την επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου νατρίου του ορού.

Για ασθενείς με κίνδυνο υπερβολικά ταχείας διόρθωσης του νατρίου, π.χ., ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, πολύ χαμηλό επίπεδο νατρίου στον ορό κατά την έναρξη, που λαμβάνουν διουρητικά ή συμπληρώματα νατρίου, πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση δόσης 7,5 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για το νάτριο ορού και την κατάσταση ογκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση μη επαρκούς βελτίωσης στα επίπεδα νατρίου του ορού, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη άλλες θεραπευτικές επιλογές, είτε σε αντικατάσταση της τολβαπτάνης είτε επιπρόσθετα με αυτήν. Η χρήση της τολβαπτάνης σε συνδυασμό με άλλες επιλογές μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερβολικά ταχείας διόρθωσης του νατρίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5). Για ασθενείς με κατάλληλη αύξηση στο νάτριο του ορού, πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτικά διαστήματα η υποκείμενη νόσος και τα επίπεδα νατρίου του ορού για την αξιολόγηση περαιτέρω ανάγκης για θεραπεία με τολβαπτάνη. Στο πλαίσιο υπονατριαιμίας, η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από την υποκείμενη νόσο και τη θεραπεία της. Η θεραπεία με τολβαπτάνη αναμένεται να διαρκέσει έως ότου θεραπευτεί επαρκώς η υποκείμενη νόσος ή έως ότου η υπονατριαιμία δεν αποτελεί πλέον κλινικό ζήτημα.

Η τολβαπτάνη δεν πρέπει να λαμβάνεται με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Η τολβαπτάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ανουρία (βλ. παράγραφο 4.3).

Η τολβαπτάνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh). Σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να γίνεται προσεκτική διαχείριση της δοσολογίας και πρέπει να παρακολουθούνται οι ηλεκτρολύτες και η κατάσταση ογκαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A και B κατά Child-Pugh).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τολβαπτάνης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Η τολβαπτάνη δεν συνιστάται για χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Χορήγηση κατά προτίμηση το πρωί, ανεξάρτητα από τα γεύματα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται χωρίς να μασιούνται, με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στην βενζαζεπίνη ή σε παράγωγα της βενζαζεπίνης (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ανουρία
- Μείωση όγκου αίματος
- Υποογκαιμική υπονατριαιμία
- Υπερνατριαιμία
- Ασθενείς που δεν μπορούν να αντιληφθούν την αίσθηση της δίψας
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6)
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επείγουσα ανάγκη οξείας αύξησης του νατρίου ορού

Η τολβαπτάνη δεν έχει μελετηθεί στο πλαίσιο επείγουσας ανάγκης για οξεία αύξηση του νατρίου ορού. Για τέτοιους ασθενείς, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εναλλακτική θεραπεία.

Πρόσβαση σε νερό

Η τολβαπτάνη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την απώλεια νερού, όπως δίψα, ξηροστομία και αφυδάτωση (βλ. παράγραφο 4.8). Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να έχουν πρόσβαση σε νερό και να είναι σε θέση να πουν επαρκείς ποσότητες νερού. Εάν ασθενείς που είναι σε περιορισμό υγρών υποβάλλονται σε θεραπεία με τολβαπτάνη, απαιτείται επιπρόσθετη προσοχή για τη διασφάλιση ότι οι ασθενείς δεν αφυδατώνονται υπερβολικά.

Αφυδάτωση

Η κατάσταση του όγκου πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που λαμβάνουν τολβαπτάνη επειδή η θεραπεία με τολβαπτάνη ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρή αφυδάτωση, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία. Αν παρουσιαστεί εμφανής αφυδάτωση, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα που περιλαμβάνουν την ανάγκη για διακοπή ή μείωση της δόσης της τολβαπτάνης και αύξηση της πρόσληψης υγρών.

Απόφραξη εξόδου ούρων

Πρέπει να είναι διασφαλισμένη η έξοδος ούρων. Οι ασθενείς με μερική απόφραξη της εξόδου ούρων, για παράδειγμα οι ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη ή διαταραχή της ούρησης, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οξείας κατακράτησης.

Ισοζύγιο υγρών και ηλεκτρολυτών

Η κατάσταση υγρών και ηλεκτρολυτών πρέπει να παρακολουθείται σε όλους τους ασθενείς και ιδιαίτερα σε εκείνους με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. Η χορήγηση τολβαπτάνης μπορεί να προκαλέσει υπερβολικά ταχεία αύξηση στο νάτριο του ορού (≥ 12 mmol/l ανά 24 ώρες, δείτε παρακάτω). Συνεπώς, η παρακολούθηση του νατρίου του ορού σε όλους τους ασθενείς πρέπει να ξεκινά το αργότερο 4 έως 6 ώρες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 1-2 ημερών και μέχρι να σταθεροποιηθεί η δόση της τολβαπτάνης, το νάτριο του ορού και η κατάσταση ογκαιμίας πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε 6 ώρες.

Υπερβολικά ταχεία διόρθωση του νατρίου του ορού

Οι ασθενείς με πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις γραμμής αναφοράς του νατρίου του ορού διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για υπερβολικά ταχεία διόρθωση του νατρίου του ορού.

Η υπερβολικά ταχεία διόρθωση της υπονατριάμιας (αύξηση ≥ 12 mmol/L/24 ώρες) ενδέχεται να προκαλέσει ωσμωτική απομυελίνωση προκαλώντας δυσαρθρία, αφωνία, δυσφαγία, λήθαργο, συναισθηματικές μεταβολές, σπαστική τετραπάρηση, κρίσεις, κώμα ή θάνατο. Για το λόγο αυτό, μετά από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για το νάτριο του ορού και την κατάσταση ογκαιμίας (βλ. παραπάνω).

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της υπερβολικά ταχείας διόρθωσης της υπονατριάμιας, η αύξηση του νατρίου του ορού δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mmol/L/24 ώρες έως 12 mmol/L/24 ώρες, καθώς επίσης και τα 18 mmol/L/48 ώρες. Κατά συνέπεια, περισσότερα προληπτικά όρια τίθενται σε ισχύ κατά την πρώιμη φάση της θεραπείας.

Εάν η διόρθωση του νατρίου του ορού υπερβεί τα 6 mmol/L κατά τις πρώτες 6 ώρες της χορήγησης ή τα 8 mmol/L κατά τις πρώτες 6 έως 12 ώρες, αντίστοιχα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα υπερβολικά ταχείας διόρθωσης του νατρίου του ορού. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά για το νάτριο του ορού. Συνιστάται χορήγηση υποτονικού υγρού. Σε περίπτωση που το νάτριο του ορού αυξηθεί ≥ 12 mmol/L εντός 24 ωρών ή ≥ 18 mmol/L εντός 48 ωρών, η θεραπεία με τολβαπτάνη θα διακόπτεται ή θα τερματίζεται, και θα ακολουθείται από χορήγηση υποτονικού υγρού. Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο απομυελινωτικών συνδρόμων, όπως για παράδειγμα ασθενείς με υποξία, αλκοολισμό ή πλημμελή θρέψη, ο κατάλληλος ρυθμός διόρθωσης του νατρίου ενδέχεται να είναι χαμηλότερος απ' ό,τι σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται με μεγάλη προσοχή.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλες θεραπείες για την υπονατριάμια ή φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση του νατρίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.5) πριν από την έναρξη της θεραπείας με τολβαπτάνη πρέπει να αντιμετωπίζονται με μεγάλη προσοχή. Αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ταχεία διόρθωση του νατρίου του ορού κατά τις πρώτες 1 με 2 ημέρες της θεραπείας λόγω πιθανών επιπρόσθετων δράσεων.

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της τολβαπτάνης με άλλες θεραπείες για την υπονατριάμια και φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση του νατρίου του ορού κατά την αρχική θεραπεία ή για άλλους ασθενείς με πολύ χαμηλές βασικές συγκεντρώσεις του νατρίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

Σακχαρώδης διαβήτης

Οι διαβητικοί ασθενείς με αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης (π.χ. πάνω από 300 mg/dl) μπορεί να εμφανίζουν ψευδοϋπονατριάμια. Αυτή η πάθηση θα πρέπει να αποκλειστεί πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τολβαπτάνη.

Η τολβαπτάνη μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Για το λόγο αυτό, απαιτείται προσεκτική διαχείριση των διαβητικών ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με τολβαπτάνη. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους ασθενείς με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου II.

Ιδιοσυγκρασιακή ηπατοτοξικότητα

Παρατηρήθηκε ηπατική βλάβη επαγόμενη από τολβαπτάνη σε κλινικές δοκιμές εξέτασης διαφορετικής ένδειξης (αυτόσωμη επικρατούσα νόσος πολυκυστικών νεφρών [ADPKD]) με μακροχρόνια χρήση τολβαπτάνης σε υψηλότερες δόσεις από αυτές της εγκεκριμένης ένδειξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Μετά την κυκλοφορία στην αγορά της τολβαπτάνης για την αντιμετώπιση της ADPKD, αναφέρθηκαν περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, οι οποίες απαιτούσαν μεταμόσχευση ήπατος (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε αυτές τις κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις (άνω του $3 \times$ Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο [ULN]) της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης ορού (ALT), καθώς και κλινικά σημαντικές αυξήσεις (άνω του $2 \times$ ULN) της ολικής χολερυθρίνης ορού, σε 3 ασθενείς που έλαβαν

τολβαπτάνη. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε αυξημένη πρόσπτωση σημαντικών αυξήσεων της ALT σε ασθενείς που έλαβαν τολβαπτάνη [4,4 % (42/958)] σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο [1,0 % (5/484)]. Παρατηρήθηκε αύξηση ($> 3 \times \text{ULN}$) της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (AST) σε 3,1 % (30/958) των ασθενών που έλαβαν τολβαπτάνη και 0,8 % (4/484) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες ανωμαλίες ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκαν κατά τους πρώτους 18 μήνες της θεραπείας. Οι αυξήσεις μετριάστηκαν σταδιακά μετά από διακοπή της τολβαπτάνης. Τα ευρήματα αυτά ίσως υποδεικνύουν ότι η τολβαπτάνη ενέχει την πιθανότητα να προκαλεί μη αναστρέψιμη και πιθανώς θανατηφόρα ηπατική βλάβη.

Σε μια μελέτη ασφαλείας, μετά από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας της τολβαπτάνης για υπονατρίαμια δευτεροπαθή λόγω SIADH, παρατηρήθηκαν αρκετές περιπτώσεις ηπατικών διαταραχών και αυξημένων τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρέπει να πραγματοποιούνται εγκαίρως εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν τολβαπτάνη και οι οποίοι αναφέρουν συμπτώματα ενδεικτικά της ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων των εξής: κόπωση, ανορεξία, δυσφορία της δεξιάς άνω κοιλιακής χώρας, σκουρόχρωμα ούρα ή ίκτερος. Αν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης, πρέπει να διακόπτεται εγκαίρως η λήψη τολβαπτάνης, να εφαρμόζεται κατάλληλη θεραπεία και να διενεργούνται εξετάσεις για τον εντοπισμό της πιθανής αιτίας. Δεν πρέπει να γίνεται επανέναρξη της τολβαπτάνης στους ασθενείς, παρά μόνο αν διαπιστωθεί με βεβαιότητα ότι η αιτία της παρατηρούμενης ηπατικής βλάβης δεν σχετίζεται με τη θεραπεία με τολβαπτάνη.

Αναφυλαξία

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, η αναφυλαξία (συμπεριλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ και του γενικευμένου εξανθήματος) έχει αναφερθεί πολύ σπάνια μετά από χορήγηση τολβαπτάνης. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς με γνωστές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη βενζαζεπίνη ή σε παράγωγα της βενζαζεπίνης (π.χ. βεναζεπρίλη, κονιβαπτάνη, μεθανοσουλφονικό άλας φενολδοπάμης, μπιταζαπίνη) ενδέχεται να κινδυνεύουν από αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην τολβαπτάνη (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Εάν εκδηλωθεί κάποια αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση, η χορήγηση της τολβαπτάνης πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. Εφόσον η υπερευαισθησία συνιστά αντένδειξη (βλ. παράγραφο 4.3), η θεραπεία δεν πρέπει ποτέ να ξεκινά μετά από μία αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αλλεργική αντίδραση.

Λακτόζη

Η τολβαπτάνη περιέχει λακτόζη ως έκδοχο. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, γενική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συγχορήγηση με άλλες θεραπείες για την υπονατρίαμια και φάρμακα που αυξάνουν τη συγκέντρωση του νατρίου του ορού

Δεν υπάρχει εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση της τολβαπτάνης με άλλες θεραπείες για την υπονατρίαμια, περιλαμβανομένου του υπερτονικού διαλύματος χλωριούχου νατρίου, των σκευασμάτων νατρίου που χορηγούνται από του στόματος και των φαρμάκων που αυξάνουν τη συγκέντρωση νατρίου του ορού. Τα φαρμακευτικά προϊόντα με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, όπως αναβράζοντα αναλγητικά παρασκευάσματα και ορισμένες θεραπείες για τη δυσπεψία που εμπεριέχουν νάτριο ενδέχεται επίσης να αυξήσουν τη συγκέντρωση νατρίου του ορού. Η ταυτόχρονη χρήση της τολβαπτάνης με άλλες θεραπείες για την υπονατρίαμια ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση νατρίου του ορού ενέχει υψηλότερο κίνδυνο να επιφέρει ταχεία διόρθωση του νατρίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.4) και συνεπώς δεν

ενδείκνυται κατά την αρχική θεραπεία ή για άλλους ασθενείς με πολύ χαμηλές βασικές συγκεντρώσεις όπου μια ταχεία διόρθωση μπορεί να αντιπροσωπεύει κίνδυνο για ωσμωτική απομυελίνωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της τολβαπτάνης

Αναστολείς CYP3A4

Οι συγκεντρώσεις της τολβαπτάνης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά έως 5,4 φορές στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) μετά τη χορήγηση ισχυρών αναστολέων CYP3A4. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση αναστολέων CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, μακρολιδικά αντιβιοτικά, διλτιαζέμη) με τολβαπτάνη. Η συγχορήγηση χυμού γκρέιπφρουτ και τολβαπτάνη είχε ως αποτέλεσμα 1,8 φορές αύξηση στην έκθεση στην τολβαπτάνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν τολβαπτάνη θα πρέπει να αποφεύγουν την πρόσληψη χυμού γκρέιπφρουτ.

Επαγωγείς CYP3A4

Οι συγκεντρώσεις της τολβαπτάνης στο πλάσμα μειώθηκαν έως 87 % (AUC) μετά τη χορήγηση επαγωγέων CYP3A4. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση επαγωγέων CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, βαρβιτουρικά και βαλσαμόχορτο) με τολβαπτάνη.

Επίδραση της τολβαπτάνης στη φαρμακοκινητική άλλων προϊόντων

Υποστρώματα CYP3A4

Σε υγιή άτομα, η τολβαπτάνη, ένα υπόστρωμα του CYP3A4, δεν είχε επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα μερικών άλλων υποστρωμάτων CYP3A4 (π.χ. βαρφαρίνη ή αμιοδαρόνη). Η τολβαπτάνη αύξησε τα επίπεδα πλάσματος της λοβαστατίνης κατά 1,3 φορές έως 1,5 φορές. Παρόλο που αυτή η αύξηση δεν είχε κλινική σημασία, υποδεικνύει ότι η τολβαπτάνη μπορεί δυνητικά να αυξήσει την έκθεση σε υποστρώματα CYP3A4.

Υποστρώματα μεταφορέων

Υποστρώματα P-γλυκοπρωτεΐνης

Μελέτες *in-vitro* υποδεικνύουν ότι η τολβαπτάνη είναι υπόστρωμα και ανταγωνιστικός αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Οι συγκεντρώσεις διγοξίνης σταθερής κατάστασης αυξήθηκαν (κατά 1,3 φορές στη μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα [C_{max}] και κατά 1,2 φορές στο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου στο μεσοδιάστημα δοσολογίας [AUC_t]), όταν συγχορηγήθηκε με πολλαπλές άπαξ ημερησίως δόσεις τολβαπτάνης των 60 mg. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη ή άλλα υποστρώματα της P-gp με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη) πρέπει, συνεπώς, να υπόκεινται σε προσεκτική διαχείριση και να αξιολογούνται για υπερβολικές ενέργειες, όταν λαμβάνουν θεραπεία με τολβαπτάνη.

BCRP και OCT1

Η συγχορήγηση τολβαπτάνης (90 mg) με ροσουβαστατίνη (5 mg), ένα υπόστρωμα της BCRP, αύξησε τις τιμές C_{max} και AUC_t της ροσουβαστατίνης κατά 54 % και 69 % αντιστοίχως. Αν τα υποστρώματα BCRP (π.χ. σουλφασαλαζίνη) συγχορηγούνται με τολβαπτάνη, οι ασθενείς πρέπει να υπόκεινται σε προσεκτική διαχείριση και να αξιολογούνται για υπερβολικές ενέργειες αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Εάν υποστρώματα του OCT1 (π.χ. μετφορμίνη) συγχορηγούνται με την τολβαπτάνη, οι ασθενείς πρέπει να υπόκεινται σε προσεκτική διαχείριση και να αξιολογούνται για υπερβολικές ενέργειες αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Διουρητικά

Παρόλο που δεν φαίνεται να υπάρχει συνεργικό ή αθροιστικό αποτέλεσμα με την ταυτόχρονη χρήση τολβαπτάνης με διουρητικά αγκύλης ή θειαζίδης, κάθε κατηγορία αυτών των παραγόντων είναι

πιθανόν να οδηγήσει σε σοβαρή αφυδάτωση που αποτελεί παράγοντα κινδύνου νεφρικής δυσλειτουργίας. Αν παρουσιαστεί εμφανής αφυδάτωση ή νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα που ενδέχεται να περιλαμβάνουν την ανάγκη για διακοπή ή μείωση των δόσεων της τολβαπτάνης ή/και των διουρητικών, αύξηση της πρόσληψης υγρών, αξιολόγηση και αντιμετώπιση άλλων δυνητικών αιτιών νεφρικής δυσλειτουργίας ή αφυδάτωσης.

Συγχορήγηση με ανάλογα βαζοπρεσίνης

Επιπλέον της δράσης του στη νεφρική αποβολή του ύδατος, η τολβαπτάνη μπορεί να αναστείλει τους αγγειακούς υποδοχείς V2 βαζοπρεσίνης που εμπλέκονται στην απελευθέρωση των παραγόντων πήξης (π.χ. παράγοντας von Willebrand) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Συνεπώς, η δράση των αναλόγων βαζοπρεσίνης, όπως είναι η δεσμοπρεσσίνη, ενδέχεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς που χρησιμοποιούν τέτοιου είδους ανάλογα για την αποτροπή και τον έλεγχο της αιμορραγίας κατά τη συγχορήγηση με τολβαπτάνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση τολβαπτάνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η τολβαπτάνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τολβαπτάνη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τολβαπτάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τολβαπτάνης στο γάλα (για λεπτομέρειες, βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η τολβαπτάνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η τολβαπτάνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Όμως, κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν ζάλη, εξασθένιση ή συγκοπή.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της τολβαπτάνης σε SIADH βασίζεται σε μια βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών 3.294 ασθενών σε θεραπεία με τολβαπτάνη και είναι συνεπές με τη φαρμακολογία της δραστικής ουσίας. Οι φαρμακοδυναμικώς αναμενόμενες και πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δίψα, ξηροστομία και συχνουρία που συμβαίνουν σε περίπου 18 %, 9 % και 6 % των ασθενών.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η αντιστοιχία συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές δοκιμές είναι: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως

< 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία στην αγορά δεν είναι δυνατόν να προσδιοριστεί, καθώς προκύπτει από αυθόρμητες αναφορές. Συνεπώς, η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσεται ως «μη γνωστή».

Κατηγορία οργανικό σύστημα	Συχνότητα			
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλακτικό σοκ, Γενικευμένο εξάνθημα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Πολυδιψία, Αφυδάτωση, Υπερκαλιαιμία, Υπεργλυκαιμία, Υπογλυκαιμία ¹ , Υπερνατρία ¹ , Υπερουριχαιμία ¹ , Μειωμένη όρεξη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Συγκοπή ¹ , Κεφαλαλγία ¹ , Ζάλη ¹	Δυσγευσία	
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Δυσκοιλιότητα, Διάρροια ¹ , Ξηροστομία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εκχύμωση, Κνησμός	Κνησμώδες εξάνθημα ¹	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Συχνουρία, Πολυουρία	Νεφρική δυσλειτουργία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Δίψα	Εξασθένιση, Πυρεξία, Αδιαθεσία ¹		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Ηπατικές διαταραχές ² , Οξεία ηπατική ανεπάρκεια ³
Παρακλινικές εξετάσεις		Παρουσία αίματος στα ούρα ¹ , αλανινική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4) ¹ , ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4) ¹ ,	Χολερυθρίνη αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.4) ¹	Αυξημένες τρανσαμινάσες ²

		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη		
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί	Ταχεία διόρθωση της υπονατριαιμίας, μερικές φορές οδηγεί σε νευρολογικά συμπτώματα			

¹ παρατηρήθηκε σε κλινικές δοκιμές διερεύνησης άλλων ενδείξεων

² από μελέτη ασφαλείας μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος για υπονατριαιμία δευτεροπαθή λόγω SIADH

³ παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία στην αγορά της τολβαπτάνης για την αντιμετώπιση της ADPKD. Ήταν αναγκαία η μεταμόσχευση ήπατος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ταχεία διόρθωση υπονατριαιμίας

Σε μια μελέτη ασφαλείας, μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας της τολβαπτάνης για υπονατριαιμία δευτεροπαθή λόγω SIADH, στην οποία συμπεριλήφθηκε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με όγκους (ειδικά με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα), ασθενών με χαμηλή γραμμή αναφοράς νατρίου στον ορό, καθώς και ασθενών με ταυτόχρονη χρήση διουρητικών ή/και διαλύματος χλωριούχου νατρίου, η εμφάνιση ταχείας διόρθωσης της υπονατριαιμίας ήταν συχνότερη απ' ό,τι στις κλινικές δοκιμές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Εφάπαξ δόσεις έως 480 mg και πολλαπλές δόσεις έως 300 mg την ημέρα για 5 ημέρες έγιναν καλά ανεκτές σε κλινικές δοκιμές σε υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για τη δηλητηρίαση από τολβαπτάνη. Τα σημεία και συμπτώματα της οξείας υπερδοσολογίας αναμένεται να είναι ίδια με εκείνα της υπερβολικής φαρμακολογικής επίδρασης: αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου του ορού, πολουρία, δίψα και αφυδάτωση/υπογκαιμία (έντονη και παρατεταμένη υδατική διούρηση).

Σε ασθενείς με πιθανολογούμενη υπερδοσολογία τολβαπτάνης συνιστάται αξιολόγηση των ζωτικών σημείων, των συγκεντρώσεων ηλεκτρολυτών, ΗΚΓ και της κατάστασης υγρών. Η σωστή αναπλήρωση του νερού και/ή των ηλεκτρολυτών πρέπει να συνεχιστεί έως ότου μετριαστεί η αποβολή ύδατος. Η αιμοκάθαρση ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματική στην αφαίρεση της τολβαπτάνης εξαιτίας της υψηλής συγγένειας σύνδεσης με τις πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος (> 98 %).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διουρητικά, ανταγωνιστές βαζοπρεσίνης, κωδικός ATC: C03XA01

Μηχανισμός δράσης

Η τολβαπτάνη είναι ένας επιλεκτικός ανταγωνιστής υποδοχέων-V2 της βαζοπρεσίνης που αποκλείει ειδικά τη δέσμευση της αργινίνης βαζοπρεσίνης (AVP) στους υποδοχείς V2 των περιφερικών τμημάτων του νεφρώνα. Η συγγένεια της τολβαπτάνης για τον ανθρώπινο υποδοχέα V2 είναι 1,8 φορές μεγαλύτερη από ό,τι για τη φυσική AVP.

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η από στόματος χορήγηση δόσεων 7,5 mg έως 120 mg τολβαπτάνης προκάλεσε αύξηση στο ρυθμό απέκκρισης ούρων εντός 2 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις 7,5 mg έως 60 mg, ο όγκος των ούρων 24ώρου αυξήθηκε δοσοεξαρτώμενα, με ημερήσιους όγκους μεταξύ 3 και 9 λίτρων. Για όλες τις δόσεις, οι ρυθμοί απέκκρισης ούρων επέστρεψαν στα επίπεδα γραμμής αναφοράς μετά από 24 ώρες. Για εφάπαξ δόσεις 60 έως 480 mg, μια μέση τιμή περίπου 7 λίτρων απεκκρίθηκε σε διάστημα 0 έως 12 ωρών, ανεξάρτητα από τη δόση. Σημαντικά υψηλότερες δόσεις τολβαπτάνης παράγουν πιο παρατεταμένες αποκρίσεις, χωρίς να επηρεάζεται το μέγεθος της απέκκρισης, καθώς ενεργές συγκεντρώσεις της τολβαπτάνης είναι παρούσες για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υπονατριαιμία

Σε 2 πιλοτικές, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, ένα σύνολο 424 ασθενών με ευογκαιμική ή υπερογκαιμική υπονατριαιμία (νάτριο ορού < 135 mEq/l) λόγω μιας ποικιλίας υποκείμενων αιτιών (καρδιακή ανεπάρκεια [HF], κίρρωση του ήπατος, SIADH και άλλες) υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 30 ημέρες με τολβαπτάνη (n = 216) ή εικονικό φάρμακο (n = 208) σε μια αρχική δόση 15 mg/ημέρα. Η δόση μπορούσε να αυξηθεί σε 30 mg/ημέρα και 60 mg/ημέρα ανάλογα με την απόκριση χρησιμοποιώντας ένα σχήμα τιτλοποίησης 3 ημερών. Η μέση συγκέντρωση νατρίου ορού στην ένταξη στη δοκιμή ήταν 129 mEq/l (εύρος 114 mEq/L έως 136 mEq/L).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για αυτές τις δοκιμές ήταν η μέση ημερήσια AUC για μεταβολή στο νάτριο ορού από τη γραμμή αναφοράς έως την Ημέρα 4 και από τη γραμμή αναφοράς έως την Ημέρα 30. Η τολβαπτάνη ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου (p < 0,0001) για αμφότερες τις περιόδους σε αμφότερες τις μελέτες. Αυτή η δράση παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς, τη σοβαρή (νάτριο ορού: < 130 mEq/l) και την ήπια (νάτριο ορού: 130 mEq/L έως < 135 mEq/L) υποομάδα και για όλες τις υποομάδες αιτιολογίας νόσου (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση, SIADH/άλλη). Στις 7 ημέρες μετά τον τερματισμό της θεραπείας, οι τιμές νατρίου μειώθηκαν στα επίπεδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μετά από 3 ημέρες θεραπείας, η συγκεντρωτική ανάλυση των δύο δοκιμών έδειξε ότι πέντε φορές περισσότεροι ασθενείς σε τολβαπτάνη σε σχέση με ασθενείς σε εικονικό φάρμακο πέτυχαν ομαλοποίηση των συγκεντρώσεων νατρίου στον ορό (49 % έναντι 11 %). Αυτή η δράση συνεχίστηκε και στην Ημέρα 30, κατά την οποία περισσότεροι ασθενείς σε τολβαπτάνη από ό,τι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο είχαν ακόμα φυσιολογικές συγκεντρώσεις (60 % έναντι 27 %). Αυτές οι αποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς ανεξάρτητα από την υποκείμενη νόσο. Τα αποτελέσματα της αυτοαξιολογούμενης κατάστασης υγείας με χρήση του Ερωτηματολογίου SF-12 Health Survey για τις ψυχικές βαθμολογίες έδειξαν στατιστικά σημαντικές και κλινικής σημασίας βελτιώσεις για τη θεραπεία με τολβαπτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Δεδομένα για τη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της τολβαπτάνης αξιολογήθηκαν για έως 106 εβδομάδες σε μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς (οποιασδήποτε αιτιολογίας) που είχαν προηγουμένως ολοκληρώσει μία από τις πιλοτικές δοκιμές υπονατριαιμίας. Ένα σύνολο 111 ασθενών ξεκίνησε θεραπεία με τολβαπτάνη σε μια ανοικτής επισήμανσης δοκιμή επέκτασης, ανεξάρτητα από την προηγούμενη τυχαιοποίησή τους. Βελτιώσεις στα επίπεδα νατρίου του ορού παρατηρήθηκαν από την πρώτη κιόλας ημέρα μετά τη χορήγηση της δόσης και συνεχίστηκαν για τις αξιολογήσεις σε θεραπεία έως την Εβδομάδα 106. Όταν η θεραπεία τερματίστηκε, οι συγκεντρώσεις νατρίου του ορού μειώθηκαν περίπου στις τιμές της γραμμής αναφοράς, παρά την επανένταξη σε θεραπεία τυπικής φροντίδας.

Σε μια πιλοτική, τυχαιοποιημένη (1:1:1) διπλά τυφλή δοκιμή σε 30 ασθενείς με υπονατριαιμία δευτεροπαθή λόγω SIADH, αξιολογήθηκαν οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της τολβαπτάνης μετά από εφάπαξ δόσεις 3,75 mg, 7,5 mg και 15 mg. Τα αποτελέσματα είχαν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους, με μεγάλη αλληλεπικάλυψη ανάμεσα στις ομάδες δόσεων. Οι μεταβολές δεν σχετίζονταν σε σημαντικό βαθμό με την έκθεση στην τολβαπτάνη. Οι μέσες μέγιστες μεταβολές στο νάτριο του ορού ήταν μεγαλύτερες, μετά από τη δόση 15 mg (7,9 mmol/l), αλλά η μέση τιμή των μέγιστων μεταβολών ήταν υψηλότερη για τη δόση 7,5 mg (6,0 mmol/l). Οι μεμονωμένες μέγιστες αυξήσεις στο νάτριο του ορού ήταν αρνητικά συσχετισμένες με την ισορροπία υγρών. Η μέση αλλαγή στην ισορροπία υγρών έδειξε μια δοσοεξαρτώμενη μείωση. Η μέση μεταβολή από την έναρξη στον συγκεντρωτικό όγκο ούρων και στους ρυθμούς απέκκρισης ούρων ήταν 2 φορές μεγαλύτερη για τη δόση 15 mg, σε σύγκριση με τις δόσεις 7,5 mg και 3,75 mg, οι οποίες έδειξαν παρόμοιες αποκρίσεις.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan) ήταν μια μακροπρόθεσμης έκβασης, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε νοσηλευόμενους ασθενείς με επιδεινούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και σημεία και συμπτώματα υπερφόρτωσης όγκου. Στη μακροπρόθεσμης έκβασης δοκιμή, ένα σύνολο 2.072 ασθενών έλαβε 30 mg τολβαπτάνη με πρότυπα φροντίδας (SC) και 2.061 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο με SC. Το κύριο αντικείμενο της μελέτης ήταν η σύγκριση των επιδράσεων της τολβαπτάνης + SC με εικονικό φάρμακο + SC στον χρόνο έως την θνητότητα από όλες τις αιτίες και στον χρόνο έως την πρώτη εμφάνιση καρδιαγγειακής (CV) θνητότητας ή νοσηλείας για HF. Η θεραπεία με τολβαπτάνη δεν είχε στατιστικά σημαντικές ευνοϊκές ή δυσμενείς επιδράσεις στην συνολική επιβίωση ή στο συνδυασμένο τελικό σημείο CV θνητότητας ή νοσηλείας λόγω HF και δεν παρείχε πειστική ένδειξη για κλινικά σημαντικό όφελος.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τολβαπτάνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού σε θεραπεία της υπονατριαιμίας υπό αραίωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από στόματος, η τολβαπτάνη απορροφάται ταχέως και η κορύφωση των συγκεντρώσεων πλάσματος εμφανίζεται σε 2 ώρες περίπου μετά τη χορήγηση της δόσης. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τολβαπτάνης είναι περίπου 56 %. Η συγχορήγηση δόσης 60 mg με τροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αυξάνει τις ανώτατες συγκεντρώσεις κατά 1,4 φορές, χωρίς καμία αλλαγή στην AUC και καμία αλλαγή στην απόδοση ούρων. Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις ≥ 300 mg, η κορύφωση των συγκεντρώσεων πλάσματος φαίνεται να φτάνει σε πλατό, πιθανόν λόγω κορεσμού της απορρόφησης.

Κατανομή

Η τολβαπτάνη δεσμεύεται αναστρέψιμα (98 %) σε πρωτεΐνες πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η τολβαπτάνη μεταβολίζεται εκτενώς από το ήπαρ. Λιγότερο από το 1 % της ακέραιας δραστικής ουσίας απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα.

Μελέτες *in-vitro* υποδεικνύουν ότι η τολβαπτάνη ή οι οξοβουτυρικοί μεταβολίτες της ενδέχεται να έχουν τη δυνατότητα να αναστέλλουν τους μεταφορείς OATP1B1, OAT3, BCRP και OCT1. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα OATP1B1) ή φουροσεμίδης (υπόστρωμα OAT3) σε υγιή άτομα με αυξημένες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη οξοβουτυρικού οξέος (αναστολέα των OATP1B1 και OAT3) στο πλάσμα δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ροσουβαστατίνης ή της φουροσεμίδης. Βλ. επίσης παράγραφο 4.5.

Αποβολή

Ο τελικός χρόνος ημιζωής αποβολής είναι περίπου 8 ώρες και οι σταθερές κατάστασης συγκεντρώσεις τολβαπτάνης επιτυγχάνονται μετά την πρώτη δόση.

Πειράματα με ραδιοσημασμένη τολβαπτάνη έδειξαν ότι το 40 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 59 % ανακτήθηκε στα κόπρανα όπου η αναλλοίωτη τολβαπτάνη ευθυνόταν για το 32 % της ραδιενέργειας. Η τολβαπτάνη είναι μόνο ένα ελάχιστο μέρος στο πλάσμα (3 %).

Γραμμικότητα

Η τολβαπτάνη έχει γραμμική φαρμακοκινητική για δόσεις 7,5 mg έως 60 mg.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικία

Η κάθαρση της τολβαπτάνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηλικία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ήπιας έως μέτριας βλάβης της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία A και B κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της τολβαπτάνης ερευνήθηκε σε 87 ασθενείς με ηπατική νόσο διαφόρων αιτιών. Δεν βρέθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην κάθαρση για δόσεις που κυμαίνονται από 5 mg έως 60 mg. Είναι διαθέσιμες πολύ περιορισμένες πληροφορίες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ω C κατά Child-Pugh).

Σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με ηπατικό οίδημα, η AUC της τολβαπτάνης σε ασθενείς με σοβαρή (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και ήπια ή μέτρια (κατηγορία A και B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία ήταν 3,1 φορές και 2,3 φορές υψηλότερη από εκείνη των υγιών ατόμων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι συγκεντρώσεις τολβαπτάνης σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [C_{cr}] 50 ml/min έως 80 ml/min) ή μέτρια (C_{cr} 20 ml/min έως 50 ml/min) βλάβη της νεφρικής λειτουργίας δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά σε σχέση με τις συγκεντρώσεις της τολβαπτάνης σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (C_{cr} 80 ml/min έως 150 ml/min). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τολβαπτάνης σε εκείνους τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min δεν έχει αξιολογηθεί και επομένως δεν είναι γνωστή.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Τερατογένεση παρατηρήθηκε σε κουνέλια στα οποία δόθηκαν 1.000 mg/kg/ημέρα (3,9πλάσια της έκθεσης των ανθρώπων σε δόση 60 mg, με βάση την AUC). Δεν παρατηρήθηκαν τερατογονικές επιδράσεις σε κουνέλια με 300 mg/kg/ημέρα (έως και 1,9πλάσια της έκθεσης των ανθρώπων σε δόση 60 mg, με βάση την AUC).

Σε μία περιγεννητική και μεταγεννητική μελέτη σε αρουραίους, παρατηρήθηκε καθυστέρηση της οστεοποίησης και μείωση του σωματικού βάρους των νεογνών στην υψηλή δόση των 1.000 mg/kg/ημέρα.

Δύο μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους κατέδειξαν επιδράσεις στη γονική γενεά (μειωμένη κατανάλωση τροφής και αύξηση σωματικού βάρους, σιελόρροια), αλλά η τολβαπτάνη δεν επηρέασε την αναπαραγωγική απόδοση των αρσενικών αρουραίων και δεν υπήρχαν επιπτώσεις στα έμβρυα. Στους θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκαν ανώμαλοι οιστρικοί κύκλοι και στις δύο μελέτες.

Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL), όσον αφορά τις επιπτώσεις στην αναπαραγωγή των θηλυκών αρουραίων (100 mg/kg/ημέρα), ήταν περίπου 6,7 φορές υψηλότερο από την έκθεση των ανθρώπων σε δόση 60 mg, με βάση την AUC.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μαγνήσιο στεατικό
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Άμυλο αραβοσίτου
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E 132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg δισκία είναι διαθέσιμα ως 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 δισκίο σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης από PVC/Alu.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1719/001-012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Μαρτίου 2023.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolvaptan Accord 7,5 mg δισκία
τολβαπτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 7,5 mg τολβαπτάνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

7 ×1 δισκίο
10 ×1 δισκίο
28 ×1 δισκίο
30 ×1 δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΕΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolvaptan Accord 7,5 mg δισκία
τολβαπτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolvaptan Accord 15 mg δισκία
τολβαπτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg τολβαπτάνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

7×1 δισκίο
10×1 δισκίο
28×1 δισκίο
30×1 δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tolvaptan Accord 15 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΕΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolvaptan Accord 15 mg δισκία
τολβαπτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolvaptan Accord 30 mg δισκία
τολβαπτάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 30 mg τολβαπτάνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη.
Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Δισκίο

7×1 δισκίο

10×1 δισκίο

28×1 δισκίο

30×1 δισκίο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tolvaptan Accord 30 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΕΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tolvaptan Accord 30 mg δισκία
τολβαπτάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tolvaptan Accord 7,5 mg δισκία

Tolvaptan Accord 15 mg δισκία

Tolvaptan Accord 30 mg δισκία

τολβαπτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tolvaptan Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tolvaptan Accord
3. Πώς να πάρετε το Tolvaptan Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tolvaptan Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tolvaptan Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Tolvaptan Accord, το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία τολβαπτάνη, ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που λέγονται ανταγωνιστές βαζοπρεσίνης. Η βαζοπρεσίνη είναι ορμόνη που βοηθά να παρεμποδίζεται η απώλεια νερού από το σώμα, πράγμα που γίνεται με μείωση της αποβολής ούρων. Ανταγωνιστής σημαίνει ότι εμποδίζει τη δράση της βαζοπρεσίνης στην κατακράτηση νερού. Αυτό οδηγεί στη μείωση του ποσού του νερού στο σώμα με την αύξηση της παραγωγής ούρων και ως αποτέλεσμα αυξάνει το επίπεδο ή τη συγκέντρωση νατρίου στο αίμα σας.

Το Tolvaptan Accord χρησιμοποιείται σε ενήλικες για την αντιμετώπιση χαμηλών επιπέδων νατρίου στον ορό. Σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο επειδή έχετε χαμηλό επίπεδο νατρίου στο αίμα σας ως αποτέλεσμα μιας νόσου που λέγεται “σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης” [syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)] στην οποία τα νεφρά κατακρατούν πολύ νερό. Αυτή η νόσος προκαλεί απρόσφορη παραγωγή της ορμόνης βαζοπρεσίνη, η οποία έχει προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα σας (υπονατριαιμία). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε δυσκολίες στην συγκέντρωση και τη μνήμη ή στην διατήρηση της ισορροπίας σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tolvaptan Accord

Μην πάρετε το Tolvaptan Accord

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τολβαπτάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6), ή σε περίπτωση αλλεργίας στη βενζαζεπίνη ή σε παράγωγα της βενζαζεπίνης (π.χ. βενζαζεπρίλη, κονιβαπτάνη, μεθανοσουλφονικό άλας φενολδοπάμης ή μινταζαπίνη)
- αν δεν λειτουργούν οι νεφροί σας (μη παραγωγή ούρων)
- αν έχετε μια πάθηση που αυξάνει το άλας στο αίμα σας (“υπερνατριαιμία”)
- αν έχετε μια πάθηση που σχετίζεται με πολύ χαμηλό όγκο αίματος
- αν δεν αντιλαμβάνεστε πότε διψάτε

- αν είστε έγκυος
- αν θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Tolvaptan Accord:

- εάν δεν μπορείτε να πιείτε αρκετό νερό ή είστε σε περιορισμό υγρών
- εάν έχετε δυσκολίες στην ούρηση ή διογκωμένο προστάτη
- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο
- εάν είχατε κάποια αλλεργική αντίδραση στο παρελθόν στη βενζαζεπίνη, στην τολβαπτάνη ή σε άλλα παράγωγα της βενζαζεπίνης (π.χ. βενζαζεπρίλη, κονιβαπτάνη, μεθανοσουλφονικό άλας φενολδοπάμης ή μιρταζαπίνη), ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου στο παρελθόν (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν πάσχετε από νεφρική νόσο που ονομάζεται αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών (ADPKD)
- εάν έχετε διαβήτη.

Πρόσληψη αρκετής ποσότητας νερού

Το Tolvaptan Accord προκαλεί απώλεια νερού γιατί αυξάνει την παραγωγή ούρων σας. Αυτή η απώλεια νερού ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα παρενέργειες όπως ξηροστομία και δίψα ή ακόμα πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως προβλήματα στα νεφρά (βλ. παράγραφο 4). Είναι επομένως σημαντικό να έχετε πρόσβαση σε νερό και να είστε σε θέση να πιείτε επαρκείς ποσότητες όταν διψάτε.

Παιδιά και έφηβοι

Το Tolvaptan Accord δεν είναι κατάλληλο για παιδιά και εφήβους (κάτω των 18 ετών).

Άλλα φάρμακα και Tolvaptan Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται όλα τα φάρμακα που πήρατε χωρίς συνταγή γιατρού.

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να αυξήσουν τη επίδραση αυτού του φαρμάκου:

- κετοконаζόλη (κατά των μυκητιασικών λοιμώξεων),
- αντιβιοτικά μακρολίδης,
- διλτιαζέμη (θεραπεία για υψηλή αρτηριακή πίεση και θωρακικό πόνο),
- άλλα προϊόντα που αυξάνουν το άλας στο αίμα σας ή που περιέχουν μεγάλες ποσότητες άλατος.

Τα ακόλουθα φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν τη επίδραση αυτού του φαρμάκου:

- βαρβιτουρικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληψίας/κρίσεων και μερικών διαταραχών ύπνου),
- ριφαμπικίνη (κατά της φυματίωσης),
- βαλσαμόχορτο, ένα φυτικό φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης.

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να αυξήσει την επίδραση των ακόλουθων φαρμάκων:

- διγοξίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών του καρδιακού ρυθμού και της καρδιακής ανεπάρκειας),
- ετεξλική δαβιγατράνη (χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος),
- μετοφορμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη),
- σουλφασαλαζίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου ή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας).

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να μειώσει την επίδραση των ακόλουθων φαρμάκων:

- δεσμοπρεσσίνη (χρησιμοποιείται για την αύξηση των παραγόντων πήξης του αίματος)

Μπορεί να είναι αποδεκτό να πάρετε αυτά τα φάρμακα και το Tolvaptan Accord μαζί. Ο γιατρός σας θα είναι σε θέση να αποφασίσει τι είναι κατάλληλο για εσάς.

Το Tolvaptan Accord με τροφή και ποτό

Αποφύγετε να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ όταν παίρνετε Tolvaptan Accord.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tolvaptan Accord είναι απίθανο να επηρεάσει δυσμενώς την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα, Μπορεί, όμως, περιστασιακά να αισθανθείτε ζάλη ή αδυναμία ή μπορεί να χάσετε τις αισθήσεις σας για σύντομο χρονικό διάστημα.

Το Tolvaptan Accord περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Tolvaptan Accord

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η θεραπεία με Tolvaptan Accord θα ξεκινήσει στο νοσοκομείο.
- Για τη θεραπεία του χαμηλού νατρίου σας (υπονατρίαμια), ο γιατρός σας θα ξεκινήσει με μια δόση 15 mg και κατόπιν μπορεί να την αυξήσει σε μέγιστη δόση 60 mg για την επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου νατρίου του ορού. Για την παρακολούθηση των επιδράσεων του Tolvaptan Accord, ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος. Για την επίτευξη του επιθυμητού επιπέδου νατρίου του ορού, ο γιατρός σας μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να χορηγήσει μια χαμηλότερη δόση 7,5 mg.
- Καταπιείτε το δισκίο, χωρίς να το μασήσετε, με ένα ποτήρι νερό.
- Πάρτε τα δισκία άπαξ ημερησίως, κατά προτίμηση το πρωί με ή χωρίς φαγητό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tolvaptan Accord από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από τη συνταγογραφηθείσα δόση σας, **πιείτε άφθονο νερό και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή το τοπικό νοσοκομείο σας**. Θυμηθείτε να πάρετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου έτσι ώστε να είναι σαφές το τι πήρατε.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tolvaptan Accord

Αν ξεχάσετε να πάρετε το φάρμακό σας πρέπει να πάρετε τη δόση όταν το θυμηθείτε την ίδια ημέρα. Αν δεν πάρετε το δισκίο σας μία ημέρα, πάρτε την κανονική σας δόση την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tolvaptan Accord

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Tolvaptan Accord αυτό μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση του χαμηλού νατρίου σας. Επομένως, θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε Tolvaptan Accord μόνο αν παρατηρήσετε παρενέργειες που χρήζουν επείγουσας ιατρικής φροντίδας (βλ. παράγραφο 4) ή αν σας πει ο γιατρός σας να το κάνετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική φροντίδα. Σταματήστε τη λήψη του Tolvaptan Accord και επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό ή πηγαίνετε στο πλησιέστερο νοσοκομείο αν:

- δυσκολεύεστε να ουρήσετε
- έχετε πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη ή τη γλώσσα, φαγούρα, γενικευμένο εξάνθημα ή σοβαρό συριγμό ή λαχάνιασμα (συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης).

Αν εμφανιστούν συμπτώματα όπως κόπωση, απώλεια όρεξης, δυσφορία στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα, σκούρα ούρα ή ίκτερος (κίτρινο δέρμα ή μάτια), συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αδιαθεσία
- δίψα
- ταχεία αύξηση επιπέδων νατρίου.

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- υπερβολική πόση νερού
- απώλεια νερού
- υψηλά επίπεδα νατρίου, καλίου, κρεατινίνης, ουρικού οξέος και σακχάρου του αίματος
- μείωση του επιπέδου σακχάρου του αίματος
- μειωμένη όρεξη
- λιποθυμία
- πονοκέφαλος
- ζάλη
- χαμηλή αρτηριακή πίεση κατά την έγερση σε όρθια στάση
- δυσκοιλιότητα
- διάρροια
- ξηροστομία
- κατά τόπους αιμορραγία στο δέρμα
- φαγούρα
- αυξημένη ανάγκη ούρησης ή πιο συχνή ούρηση
- κόπωση, γενική αδυναμία
- πυρετός
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας
- αίμα στα ούρα
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αλλοιωμένη αίσθηση της γεύσης
- προβλήματα στα νεφρά

Μη γνωστές (δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία)

- αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. παραπάνω)
- ηπατικά προβλήματα
- οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ)
- αύξηση ηπατικών ενζύμων.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tolvaptan Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και σε κάθε κυψέλη μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tolvaptan Accord

- Η δραστική ουσία είναι η τολβαπτάνη.
Κάθε δισκίο Tolvaptan Accord 7,5 mg περιέχει 7,5 mg τολβαπτάνη.
Κάθε δισκίο Tolvaptan Accord 15 mg περιέχει 15 mg τολβαπτάνη.
Κάθε δισκίο Tolvaptan Accord 30 mg περιέχει 30 mg τολβαπτάνη.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, άμυλο αραβοσίτου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο, νατρίου χλωρίδιο, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, λάκα αργιλίου ινδοκαρμίνης (E 132).

Εμφάνιση του Tolvaptan Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Tolvaptan Accord 7,5 mg: Ανοιχτό μπλε έως μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, χωρίς επικάλυψη, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «MT» στη μία πλευρά και «18» στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις, κατά προσέγγιση, 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg: Ανοιχτό μπλε έως μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, χωρίς επικάλυψη, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «MT» στη μία πλευρά και «7» στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις, κατά προσέγγιση, 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg: Ανοιχτό μπλε έως μπλε χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, χωρίς επικάλυψη, που φέρουν χαραγμένη την ένδειξη «MT» στη μία πλευρά και «8» στην άλλη πλευρά, με διαστάσεις, κατά προσέγγιση, 8,1 mm.

Τα δισκία Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg είναι διαθέσιμα ως 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 δισκίο σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης από PVC/Alu σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Ισπανία

Παρασκευαστής

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.