

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg tolvaptaania.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
17,5 mg laktoosia (monohydraattina) tablettia kohden.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
35 mg laktoosia (monohydraattina) tablettia kohden.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
70 mg laktoosia (monohydraattina) tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletit

Vaaleansininen tai sininen, pyöreä, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "MT" ja toisella puolella "18" ja joka on kooltaan noin 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletit

Vaaleansininen tai sininen, kolmionmuotoinen, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "MT" ja toisella puolella "7" ja joka on kooltaan 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletit

Vaaleansininen tai sininen, pyöreä, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "MT" ja toisella puolella "8" ja joka on kooltaan noin 8,1 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tolvaptaani on tarkoitettu aikuisten antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisen erityksen oireyhtymän (SIADH) aiheuttaman hyponatremian hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tolvaptaanihoito pitää aloittaa sairaalassa, sillä annoksen titrausvaiheessa seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta pitää valvoa tarkkaan (ks. kohta 4.4).

Annostus

Tolvaptaanihoito pitää aloittaa annoksella 15 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa enintään 60 mg:aan kerran vuorokaudessa sietokyvyn mukaan halutun seerumin natriumpitoisuuden saavuttamiseksi.

Potilaille, jotka ovat alttiina natriumpitoisuuden liian nopealle korjaantumiselle, tulee harkita 7,5 mg:n annosta; tällaisia ovat esimerkiksi potilaat, joilla on syöpäsairauksia, joiden lähtötason natriumpitoisuus seerumissa on hyvin alhainen tai jotka ottavat diureetteja tai natriumlisää (ks. kohta 4.4).

Titrauksen aikana potilaan seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta on seurattava (ks. kohta 4.4). Jos seerumin natriumpitoisuus ei korjautu riittävästi, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja joko tolvaptaanin sijasta tai sen lisäksi. Tolvaptaanin käyttö yhdessä muiden hoitovaihtoehtojen kanssa saattaa lisätä seerumin natriumpitoisuuden liian nopean korjauksen riskiä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Potilailla, joilla seerumin natriumpitoisuus nousee asianmukaisesti, perussairautta ja seerumin natriumpitoisuuksia on seurattava säännöllisin välein mahdollisen tolvaptaanihoidon jatkamisen tarpeen arvioimiseksi. Hyponatremiassa hoitoaika määräytyy perussairauden ja sen hoidon perusteella. Tolvaptaanihoidon odotetaan kestävän niin kauan, kunnes perussairaus on riittävän hyvässä hallinnassa tai siihen asti, kun hyponatremia ei enää ole ongelma hoidon kannalta. Tolvaptaania ei saa ottaa greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

E erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tolvaptaanihoito on vasta-aiheista anuurisilla potilailla (ks. kohta 4.3).

Tolvaptaania ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tehokkuutta ja turvallisuutta tässä potilasryhmässä ei ole varmistettu.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus C) sairastavien potilaiden osalta ei ole saatavissa tietoja. Näillä potilailla annostusta on säädeltävä tarkasti, ja elektrolyyttien määrää ja tilavuutta on tarkkailtava (ks. kohta 4.4). Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokat A ja B).

Iäkkäät

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Tolvaptaanin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tolvaptaania ei suositella annettavaksi lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

Anto mieluiten aamuisin aterioista riippumatta. Tabletit pitää niellä veden kanssa, pureskelematta.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai bentsatsepiinille tai bentsatsepiinijohdannaisille (ks. kohta 4.4)

- anuria
- hypovolemia
- hypovoleeminen hyponatremia
- hypernatremia
- potilaat, joilta puuttuu janontunne
- raskaus (ks. kohta 4.6)
- imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Välitön tarve suurentaa nopeasti seerumin natriumpitoisuutta

Tolvaptaanin käyttöä ei ole tutkittu tilanteissa, joissa on välttämätöntä suurentaa seerumin natriumpitoisuutta nopeasti. Näille potilaille on harkittava muita hoitoja.

Nesteen saanti

Tolvaptaani voi aiheuttaa nestehukkaan liittyviä haittavaikutuksia, kuten jano, suun kuivuminen ja dehydraatio (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi potilailla on oltava juomavettä saatavissa ja heidän on kyettävä juomaan riittävästi vettä. Jos potilaita, joilla on nesterajoitus, hoidetaan tolvaptaanilla, on oltava erityisen varovainen liiallisen dehydraation välttämiseksi.

Dehydraatio

Tolvaptaania ottavien potilaiden nestetasapainoa on tarkkailtava, sillä tolvaptaanihoito saattaa aiheuttaa voimakasta dehydraatiota, joka on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Jos dehydraatio on ilmeinen, on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin, joita voivat olla mm. tolvaptaanin käytön keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen ja runsaampi nesteiden nauttiminen.

Virtsan virtauseste

Virtsantulo on varmistettava. Potilailla, joilla on osittainen virtsan ulosvirtauseste, esim. potilaat, joilla on eturauhasen liikakasvu tai virtsaamishäiriö, akuutin virtsaretention riski on suurentunut.

Neste- ja elektrolyyttitasapaino

Neste- ja elektrolyyttitasapainoa on seurattava kaikilla potilailla ja varsinkin munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Tolvaptaanin anto voi aiheuttaa liian nopean seerumin natriumpitoisuuden suurentumisen ($> 12 \text{ mmol/l/24 h}$; ks. jäljempänä); siksi seerumin natriumpitoisuuden seuranta on aloitettava 4–6 tunnin sisällä hoidon aloittamisesta. Seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta on seurattava kaikilla potilailla vähintään 6 tunnin välein ensimmäisen 1–2 päivän aikana ja kunnes tolvaptaaniannos on vakaa.

Liian nopea seerumin natriumpitoisuuden korjaus

Seerumin liian nopean korjauksen riski voi olla suurempi sellaisilla potilailla, joilla lähtötason seerumin natriumpitoisuus on hyvin alhainen.

Liian nopea hyponatremian korjaus (natriumpitoisuuden suureneminen $\geq 12 \text{ mmol/l/24 h}$) voi aiheuttaa osmoottisen demyelinisaation ja johtaa dysartrian, puhumattomuuteen, dysfagiaan, letargiaan, mielialan muutoksiin, spastiseen tetraplegiaan, kouristuskohtauksiin, koomaan tai kuolemaan. Siksi potilaan seerumin natriumpitoisuutta ja nestetilavuutta on seurattava tarkasti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. yllä).

Hyponatremian liian nopean korjauksen riskin vähentämiseksi seerumin natriumpitoisuus ei saa suureta enempää kuin $10\text{--}12 \text{ mmol/l/24 h}$ ja 18 mmol/l/48 h . Siksi hoidon alussa on noudatettava tarkempia turvarajoja.

Jos natriumin korjaus on yli 6 mmol/l ensimmäisen 6 tunnin aikana tai 8 mmol/l ensimmäisen 6–12 tunnin aikana, liian nopean seerumin natriumpitoisuuden korjauksen mahdollisuus on otettava

huomioon. Tällaisten potilaiden seerumin natriumpitoisuutta on seurattava useammin ja hypotonisen liuoksen antaminen on suositeltavaa. Jos seerumin natriumpitoisuus suurenee ≥ 12 mmol/l/24 h tai ≥ 18 mmol/l/48 h, tolvaptaanihoito on keskeytettävä tai lopetettava hypotonisen liuoksen antamisen jälkeen.

Potilailla, joilla on suuri demyelinisaatio-oireyhtymän riski, kuten alkoholistit, aliravitut tai hapenpuutteesta kärsivät potilaat, asianmukainen natriumin korjausnopeus voi olla pienempi kuin potilailla, joilla ei ole mitään riskitekijöitä. Tällaisten potilaiden hoidossa on oltava huolellinen.

Potilaita, jotka ovat saaneet muuta hyponatremiahoitoa tai muita seerumin natriumpitoisuutta suurentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) ennen tolvaptaanihoidon aloittamista, on hoidettava hyvin varovaisesti. Tällaisilla potilailla voi olla suurempi seerumin natriumpitoisuuden nopean korjauksen riski ensimmäisen 1–2 päivän aikana mahdollisen additiivisen vaikutuksen takia.

Tolvaptaanin antamista samanaikaisesti muiden hyponatremiahoitojen ja seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella hoidon alussa tai muilla potilailla, joiden seerumin natriumpitoisuudet ovat lähtötilanteessa erittäin alhaisia (ks. kohta 4.5).

Diabetes mellitus

Diabeetikoilla, joilla veren glukoosipitoisuus on suurentunut (esim. yli 300 mg/dl), voi ilmetä pseudohyponatremiaa. Tämä tila on suljettava pois ennen tolvaptaanihoidon aloittamista ja sen aikana. Tolvaptaani voi aiheuttaa hyperglykemiaa (ks. kohta 4.8). Sen vuoksi tolvaptaania saavien diabeetikoiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Tämä koskee erityisesti tyyppin II diabeetikoita, joiden sairaus ei ole riittävän hyvässä tasapainossa.

Idiosynkraattinen maksatoksisuus

Tolvaptaanin aiheuttamaa maksavauriota on todettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin tolvaptaanin pitkäaikaista käyttöä mahdollista toista käyttöaihetta (aikuistyyppinen munuaisten monirakkulatauti [ADPKD]) varten annosten ollessa suurempia kuin mitä tähän hyväksyttyyn käyttöaiheeseen käytetään (ks. kohta 4.8).

Tolvaptaanin markkinoille tulon jälkeen ADPKD:tä hoidettaessa on ilmoitettu akuutista maksan vajaatoiminnasta, joka on edellyttänyt maksansiirtoa (ks. kohta 4.8).

Näissä kliinisissä tutkimuksissa todettiin seerumin alaniiniaminotransferaasin (ALT) pitoisuuden kliinisesti merkittävää suurentumista (yli 3 kertaa viitearvojen yläraja) sekä seerumin bilirubiinin kokonaismäärän kliinisesti merkittävää suurentumista (yli 2 kertaa viitearvojen yläraja) tolvaptaanilla hoidetulla kolmella potilaalla. Lisäksi todettiin, että ALAT-pitoisuus suureni merkittävästi useammalla tolvaptaanihoitoa saaneella potilaalla (4,4 % [42/958]) verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (1,0 % [5/484]). Seerumin aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuuden todettiin suurentuneen ($> 3 \times$ viitearvojen yläraja) 3,1 %:lla (30/958) potilaista, jotka saivat tolvaptaania, ja 0,8 %:lla (4/484) potilaista, jotka saivat lumelääkettä. Useimmat maksaentsyymien poikkeavuudet todettiin 18 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Kohonneet arvot korjaantuivat asteittain tolvaptaanin käytön keskeyttämisen jälkeen. Nämä löydökset saattavat viitata siihen, että tolvaptaani pystyy aiheuttamaan palautumattoman ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion.

SIADH-oireyhtymän aiheuttaman hyponatremian tolvaptaanihoitoa koskevassa, myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa havaittiin useita maksan toimintahäiriö- ja kohonneiden transaminaasien tapauksia. (ks. kohta 4.8).

Tolvaptaania ottaville potilaille pitää tehdä maksan toimintakokeet viipymättä, jos he ilmoittavat oireista, jotka saattavat olla merkki maksavauriosta. Näitä oireita saattavat olla mm. väsymys, anoreksia, oikeanpuoleinen ylävatsakipu, virtsan tummuus tai keltaisuus. Jos maksavauriota epäillään, tolvaptaanin käyttö pitää keskeyttää viipymättä ja aloittaa asianmukainen hoito. Todennäköinen syy on määritettävä tutkimusten avulla. Tolvaptaanin käyttöä ei saa aloittaa uudelleen, ellei ole varmasti osoitettu, että todetun maksavaurion syy ei liity tolvaptaanihoitoon.

Anafylaksia

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen anafylaksiaa (anafylaktinen sokki ja yleistynyt ihottuma mukaan lukien) on raportoitu hyvin harvoin tolvaptaanin annon jälkeen. Potilasta on seurattava huolellisesti hoidon aikana. Potilailla, joilla on todettu yliherkkyysoireita bentsatsepiineille tai bentsatsepiini johdannaisille (esim. benatsepriili, konivaptaani, fenoldopaamimesylaatti tai mirtatsapiini), voi olla tolvaptaanista aiheutuvan yliherkkyysoireiden riski (ks. kohta 4.3).

Jos potilas saa anafylaktisen reaktion tai muun vakavan allergisen reaktion, tolvaptaanin anto on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava. Koska yliherkkyys on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), hoitoa ei saa koskaan aloittaa uudelleen anafylaktisen reaktion tai muun vakavan allergisen reaktion jälkeen.

Laktoosi

Tolvaptaani sisältää laktoosia apuaineena. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen anto muiden hyponatremiahoitojen ja seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa

Tolvaptaanin samanaikaisesta käytöstä muiden hyponatremiahoitojen, kuten hypertonisien natriumkloridiliuoksen tai suun kautta annettavien natriumvalmisteiden, ja seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa ei ole kokemusta kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Runsaasti natriumia sisältävät lääkevalmisteet, kuten poremuotoiset kipulääkkeet ja tietyt natriumpitoiset dyspepsiahoidot, voivat myös suurentaa natriumpitoisuutta. Tolvaptaanin samanaikainen käyttö muiden hyponatremiahoitojen tai seerumin natriumpitoisuutta suurentavien lääkevalmisteiden kanssa voi suurentaa seerumin natriumpitoisuuden liian nopean korjauksen riskiä (ks. kohta 4.4), ja siksi sitä ei suositella hoidon alussa tai muilla potilailla, joiden seerumin natriumpitoisuudet ovat lähtötilanteessa erittäin alhaisia; tällöin nopea korjaus saattaa aiheuttaa osmoottisen demyelinisaation riskin (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus tolvaptaanin farmakokinetiikkaan

CYP3A4-estäjät

Tolvaptaanin pitoisuudet plasmassa ovat suurentuneet jopa 5,4-kertaisiksi (AUC) voimakkaiden CYP3A4-estäjien annon jälkeen. Kun CYP3A4-estäjiä (esim. ketokonatsolia, makrolidiantibiootteja, diltiatseemia) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4). Greippimehun ja tolvaptaanin samanaikainen anto suurensi tolvaptaanialtistuksen 1,8-kertaiseksi. Tolvaptaania saavien potilaiden on vältettävä greippimehun nauttimista.

CYP3A4-induktorit

Tolvaptaanin pitoisuudet plasmassa ovat pienentyneet jopa 87 % (AUC) CYP3A4-induktoreiden annon jälkeen. Kun CYP3A4-induktoreita (esim. rifampisiinia tai barbituraatteja) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, on noudatettava varovaisuutta.

Tolvaptaanin vaikutus muiden valmisteiden farmakokinetiikkaan

CYP3A4-substraatit

Tolvaptaani, joka on CYP3A4-substraatti, ei vaikuttanut terveillä koehenkilöillä joidenkin muiden CYP3A4-substraattien (esim. varfariinin tai amiodaronin) pitoisuuksiin plasmassa. Tolvaptaani suurensi lovastatiinin pitoisuuksia plasmassa 1,3–1,5-kertaisiksi. Vaikka tällä suurenemisella ei ole kliinistä merkitystä, se viittaa siihen, että tolvaptaani voi suurentaa altistusta CYP3A4-substraateille.

Kuljettajaproteiinien substraatit

P-glykoproteiinin substraatit

In vitro -tutkimukset osoittavat, että tolvaptaani on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti ja kilpaileva estäjä. Digoksiinin pitoisuudet vakaassa tilassa suurentuivat (huippupitoisuus plasmassa [$C_{\max}$] 1,3-kertainen ja plasman pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala annosteluvälin aikana [AUC_T] 1,2-kertainen), kun sitä annettiin samanaikaisesti useiden, kerran vuorokaudessa annettujen 60 mg:n tolvaptaaniannosten kanssa. Digoksiinia tai muita terapeuttiselta leveydeltään kapeita P-gp:n substraatteja (esim. dabigatraanieteksilaatti) saavia potilaita on siksi hoidettava varovaisesti ja tarkkailtava liiallisten vaikutusten havaitsemiseksi, jos he saavat samanaikaisesti tolvaptaania.

BCRP ja OCT1

Tolvaptaanin (90 mg) samanaikainen anto BCRP:n substraatti rosuvastatiinin (5 mg) kanssa suurensi rosuvastatiinin $C_{\max}$ -arvoa 54 % ja AUC_T -arvoa 69 %. Jos BCRP:n substraatteja (esim. sulfasalatsiini) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, potilaita on hoidettava varovaisesti ja arvioitava näiden lääkevalmisteiden liiallisten vaikutusten varalta.

Jos OCT1:n substraatteja (esim. metformiini) annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa, potilaita on hoidettava varovaisesti ja arvioitava näiden lääkevalmisteiden liiallisten vaikutusten varalta.

Diureetit

Vaikka tolvaptaanin samanaikaiseen käyttöön loop- tai tiatsididiureettien kanssa ei näytä liittyvän synergististä tai additiivista vaikutusta, näistä jokainen lääkeryhmä pystyy aiheuttamaan voimakasta dehydraatiota, joka on munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. Jos dehydraatio tai munuaisten vajaatoiminta on ilmeinen, on ryhdyttävä tarvittaviin toimiin, joita voivat olla mm. tolvaptaanin ja/tai diureettien käytön keskeyttäminen tai niiden annosten pienentäminen, runsaampi nesteiden nauttaminen sekä munuaisten vajaatoiminnan tai dehydraation mahdollisten muiden syiden hoitaminen.

Vasopressiinianalogien samanaikainen anto

Munuaisten veden eritystä lisäävän vaikutuksen lisäksi tolvaptaani pystyy estämään verisuonten vasopressiinin V2-reseptoreita, jotka ovat mukana hyytymistekijöiden (esim. von Willebrandin tekijän) vapautumisessa endoteelisoluista. Siten vasopressiinianalogien, kuten desmopressiinin, vaikutus voi heikentyä potilailla, jotka käyttävät tällaisia analogeja verenvuodon ehkäisyyn tai hallintaan, kun niitä annetaan samanaikaisesti tolvaptaanin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tolvaptaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Tolvaptaani on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä tolvaptaanihoidon ajan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tolvaptaani ihmisen rintamaitoon. Saatavana olevat koe-eläinten farmakokineettiset/toksikologiset tiedot ovat osoittaneet tolvaptaanin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Tolvaptaani on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa on havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tolvaptaanilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajaessa ja koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että tilapäistä huimausta, heikotusta ja pyörtymistä voi esiintyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Tolvaptaanin haittavaikutusprofiili SIADH-oireyhtymässä perustuu kliinisten tutkimusten tietokantaan, jossa on 3 294 tolvaptaanihoitoa saaneen potilaan tiedot. Haittavaikutusprofiili on yhdenmukainen vaikuttavan aineen farmakologisten vaikutusten kanssa. Farmakodynaamisesti ennustettavia ja yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat jano, suun kuivuminen ja pollakisuria, joita esiintyi noin 18, 9 ja 6 prosentilla potilaista.

Haittavaikutusten luettelo taulukkomuodossa

Haittavaikutusten esiintymistiheydet kliinisissä tutkimuksissa luokitellaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Markkinoille tulon jälkeisen käytön myötä ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida määritellä, koska ne ovat peräisin spontaaneista ilmoituksista. Siksi näiden haittatapahtumien esiintyvyydeksi on määritetty ”tuntematon”.

Elinjärjestelmä	Yleisyys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen sokki, yleistynyt ihottuma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		polydipsia, nestehukka, hyperkalemia, hyperglykemia, hypoglykemia ¹ , hypernatremia ¹ , hyperurikemia ¹ , alentunut ruokahalu		
Hermosto		pyörtyminen ¹ , päänsärky ¹ , huimaus ¹	makuhäiriö	
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	ummetus, ripuli ¹ , suun kuivuminen		

Elinjärjestelmä	Yleisyys			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos		ihonalainen verenkertymä, kutina	kutiseva ihottuma ¹	
Munuaiset ja virtsatiet		pollakisuria, polyuria	munuaisten vajaatoiminta	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	janoisuus	voimattomuus, kuume, huonovointisuus ¹		
Maksa ja sappi				maksan toimintahäiriöt ² , akuutti maksan vajaatoiminta ³
Tutkimukset		verivirtsaisuus ¹ , alaniiniamino-transferaasi-pitoisuuden nousu (ks. kohta 4.4) ¹ , aspartaattiamino-transferaasi-pitoisuuden nousu (ks. kohta 4.4) ¹ , kohonnut veren kreatiniini-pitoisuus	bilirubiini-pitoisuuden nousu (ks. kohta 4.4) ¹	transaminaasien kohoaminen ²
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	nopea hyponatremian korjaantuminen, mikä toisinaan aiheuttaa neurologisia oireita			

¹ havaittu muita käyttöaihteita arvioivissa kliinisissä tutkimuksissa

² SIADH-oireyhtymän aiheuttamaa hyponatremiaa koskevasta, myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä turvallisuustutkimuksesta

³ havaittu ADPKD:n hoidossa tolvaptaanin markkinoille tulon jälkeen. Maksansiirto oli tarpeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Nopea hyponatremian korjaantuminen

SIADH-oireyhtymän aiheuttaman hyponatremian tolvaptaanihoitoa koskevassa, myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa, johon osallistuneista potilaista suurella osalla oli kasvaimia (etenkin pienisoluisia keuhkosyöpää), alhainen lähtötilanteen natriumpitoisuus tai samanaikaisessa käytössä diureetteja ja/tai natriumkloridiliuosta, hyponatremian nopean korjaantumisen havaittiin olevaan yleisempää kuin kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveet vapaaehtoiset koehenkilöt ovat sietäneet kliinisissä tutkimuksissa hyvin jopa 480 mg:n kerta-annoksia ja jopa 300 mg:n toistuvia vuorokausiannoksia 5 vuorokauden ajan.

Tolvaptaanimyrkytykseen ei ole spesifistä vastalääkettä. Akuutin yliannostuksen merkkien ja oireiden voidaan olettaa vastaavan voimakkaita farmakologisia vaikutuksia: seerumin natriumpitoisuuden suureneminen, runsasvirtaisuus, jano ja elimistön kuivuminen / hypovolemia (runsas ja pitkittynyt veden erityys).

Peruselintoimintojen, elektrolyyttipitoisuuksien, EKG:n ja nestetasapainon seuranta suositellaan, jos potilaalla epäillään tolvaptaanin yliannostusta. Asianmukaista neste- ja/tai elektrolyyttikorvaushoitoa on jatkettava, kunnes veden erityys vähenee. Dialyysi ei ehkä poista tehokkaasti tolvaptaania sen korkean plasmaproteiiniaffiniteetin vuoksi (> 98 %) ihmisessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diureetit, vasopressiiniantagonistit, ATC-koodi: C03XA01

Vaikutusmekanismi

Tolvaptaani on selektiivinen vasopressiinin V2-reseptorin antagonisti, joka estää spesifisesti arginiinivasopressiinin sitoutumista nefronin distaaliosien V2-reseptoreissa. Tolvaptaanin affiniteetti ihmisen V2-reseptoriin on 1,8 kertaa suurempi kuin luonnollisen arginiinivasopressiinin.

Terveille aikuisille suun kautta annetut 7,5–120 mg:n tolvaptaaniannokset lisäsivät virtsaneritystä 2 tunnin kuluessa lääkevalmisteiden annosta. Yksittäisten suun kautta annettujen 7,5–60 mg:n annosten jälkeen vuorokausivirtsan määrä suureni annoksen suuruudesta riippuvaisesti vuorokausimäärien vaihdellessa 3 ja 9 litran välillä. Virtsaneritys palasi kaikilla annoksilla lähtötasolle 24 tunnin kuluttua. Yksittäisillä 60–480 mg:n annoksilla virtsaa erittyi keskimäärin 7 litraa ensimmäisten 12 tunnin kuluessa annoksesta riippumatta. Huomattavasti suuremmat tolvaptaaniannokset saavat aikaan pitempiketoisen vasteen vaikuttamatta virtsanerityksen määrään, sillä tolvaptaanin vaikuttavat pitoisuudet säilyvät elimistössä pitempään.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hyponatremia

Kahdessa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa keskeisessä kliinisessä kokeessa, joissa oli mukana yhteensä 424 potilasta, joilla oli euvoleeminen tai hypervoleeminen hyponatremia (seerumin natrium < 135 mEq/l) erilaisten perussairauksien seurauksena (sydämen vajaatoiminta, maksakirroosi, SIADH ja muita syitä), potilaita hoidettiin 30 vuorokauden ajan tolvaptaanilla (n = 216) tai lumelääkkeellä (n = 208) aloitusannoksen ollessa 15 mg/vrk. Annosta voitiin suurentaa 30 mg:aan ja 60 mg:aan vuorokaudessa vasteesta riippuen käyttäen 3 vuorokauden titrausohjelmaa. Keskimääräinen seerumin natriumpitoisuus oli tutkimukseen tullessa 129 mEq/l (vaihteluväli 114–136 mEq/l).

Ensisijainen päätetapahtuma näissä kliinisissä tutkimuksissa oli seerumin natriumpitoisuuden keskimääräinen päivittäisen AUC-arvon muutos lähtötasosta päivään 4 ja lähtötasosta päivään 30. Tolvaptaani oli lumelääkettä parempi (p < 0,0001) molempina ajanjaksoina molemmissa tutkimuksissa. Tämä vaikutus havaittiin kaikilla potilailla, vaikeiden tapausten alaryhmässä (seerumin natrium: < 130 mEq/l) ja lievien tapausten alaryhmässä (seerumin natrium: 130 – < 135 mEq/l) ja kaikissa perussairauksien mukaisissa alaryhmissä (esim. sydämen vajaatoiminta, kirroosi, SIADH/muut). Seitsemän vuorokauden kuluttua hoidon lopettamisesta natriumpitoisuudet laskivat samalle tasolle kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla.

Kolmen vuorokauden hoidon jälkeen molempien kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi osoitti, että tolvaptaania saaneilla potilailla seerumin natriumpitoisuus normaalistui 5 kertaa useammin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (tolvaptaanin 49 % vs. lumelääke 11 %). Tämä vaikutus säilyi päivään 30, jolloin useammalla tolvaptaania kuin lumelääkettä saaneella potilaalla seerumin natriumpitoisuus oli edelleen normaali (60 % vs. 27 %). Nämä vasteet havaittiin potilailla perussairaudesta riippumatta. SF-12-terveyskyselyllä toteutetun terveydentilan itsearvion tulokset (mielenterveyspisteet) osoittivat, että tolvaptaania saaneilla potilailla paraneminen oli tilastollisesti merkitsevää ja kliinisesti merkittävää verrattuna lumelääkettä saaneisiin.

Tolvaptaanin pitkäaikaiseen turvallisuuteen ja tehoon liittyvät tiedot arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa enintään 106 viikon ajalta eräessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla (perussairaudesta riippumatta), jotka olivat olleet loppuun saakka mukana jossakin hyponatremian hoitoa koskevassa keskeisessä tutkimuksessa. Kaikkiaan 111 potilasta aloitti tolvaptaanihoidon avoimessa jatkotutkimuksessa riippumatta aikaisemmasta satunnaistamisesta. Seerumin natriumpitoisuuksien korjaantumista havaittiin niinkin aikaisin kuin seuraavana päivänä hoidon aloittamisen jälkeen, mikä jatkui hoidon aikana suoritettujen määritysten osalta Viikkoon 106 saakka. Kun hoito lopetettiin, seerumin natriumpitoisuudet pienentyivät suurin piirtein lähtötasoa vastaavalle tasolle vakiohoidon uudelleenaloittamisesta huolimatta.

Satunnaistetussa (1:1:1), kaksoissokkoutetussa pilottitutkimuksessa, johon osallistui 30 SIADH-oireyhtymän aiheuttamaa hyponatremiaa sairastavaa potilasta, arvioitiin tolvaptaanin farmakokinetiikkaa 3,75 mg:n, 7,5 mg:n ja 15 mg:n kerta-annosten jälkeen. Tuloksissa oli paljon vaihtelua ja päällekkäisyyttä eri annosryhmien välillä; muutokset eivät korreloineet merkitsevästi tolvaptaanialtistuksen kanssa. Keskimääräinen enimmäismuutos seerumin natriumpitoisuudessa oli suurin 15 mg:n annoksen (7,9 mmol/l) jälkeen, mutta enimmäismuutoksen mediaani oli suurin 7,5 mg:n annoksella (6,0 mmol/l). Yksilölliset enimmäismuutokset seerumin natriumpitoisuudessa korreloivat negatiivisesti nestetasapainon kanssa; nestetasapainon keskimääräinen muutos pieneni annosriippuvaisesti. Kumulatiivisen virtsamäärän ja virtsanerityksen keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 15 mg:n annoksella kaksi kertaa suurempi kuin 7,5 mg:n ja 3,75 mg:n annoksilla, jotka aikaansaiivat samankaltaisen vasteen.

Sydämen vajaatoiminta

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan - vasopressiiniantagonismin teho tolvaptaanilla suoritettuna sydämen vajaatoiminnan hoitotulosta koskeva tutkimus) oli kaksoissokkoutettu, kontrolloitu pitkäaikaistuloksia selvittävä kliininen koe potilailla, joilla oli paheneva sydämen vajaatoiminta ja joilla ilmeni volyymiyläkuormitukseen viittaavia merkkejä ja oireita. Pitkäaikaistuloksia selvittävässä tutkimuksessa kaikkiaan 2 072 potilasta sai 30 mg tolvaptaania ja vakiohoitoa, ja 2 061 sai lumelääkettä ja vakiohoitoa. Pitkäaikaistuloksia selvittäneen tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli verrata tolvaptaanin + vakiohoidon ja lumelääkkeen + vakiohoidon vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen mistä tahansa syystä ja aikaan kardiovaskulaarisista syistä tapahtuneeseen ensimmäiseen kuolemantapaukseen saakka tai sairaalahoitoon joutumiseen sydämen vajaatoiminnan vuoksi. Tolvaptaanihoidolla ei ollut tilastollisesti merkitseviä, myönteisiä tai kielteisiä, vaikutuksia eloonjäämiseen yleensä tai kardiovaskulaarikuolleisuuden tai sairaalahoitoa vaatineen sydämen vajaatoiminnan yhdistettyyn päätetapahtumaan. Tutkimustulokset eivät osoittaneet vakuuttavaa näyttöä kliinisesti merkittävästä hyödyistä.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tolvaptaanin käytöstä dilutionaalisen hyponatremian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen tolvaptaani imeytyy nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua annosta. Tolvaptaanin absoluuttinen hyötyosuus on noin 56 %. 60 mg:n annoksen ottaminen runsasrasvaisen aterian kanssa suurentaa huippupitoisuuden 1,4-kertaiseksi ilman vaikutusta AUC-arvoon ja virtsamäärään. Suun kautta annettujen ≥ 300 mg:n kerta-annosten jälkeen huippupitoisuus plasmassa näyttää tasaantuvan, mahdollisesti imeytymisen saturaation vuoksi.

Jakautuminen

Tolvaptaani sitoutuu reversiibelisti (98 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Tolvaptaani metaboloituu tehokkaasti maksassa. Alle 1 % muuttumattomasta vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

In vitro-tutkimukset viittaavat siihen, että tolvaptaani tai sen oksobutyryihappometaboliitti saattaa pystyä estämään OATP1B1-, OAT3-, BCRP- ja OCT1-kuljettajaproteiineja. Rosuvastatiinin (OATP1B1:n substraatti) tai furosemidin (OAT3:n substraatti) anto terveille koehenkilöille, joiden oksobutyryihappometaboliitin (OATP1B1:n ja OAT3:n estäjä) pitoisuudet plasmassa olivat suurentuneet, ei muuttanut rosuvastatiinin tai furosemidin farmakokinetiikkaa merkittävästi. Ks. kohta 4.5.

Eliminaatio

Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on 8 tuntia, ja vakaan tilan tolvaptaanipitoisuus saavutetaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

Radioaktiivisella merkkiaineella merkityllä tolvaptaanilla tehdyt kokeet osoittivat, että 40 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 59 % ulosteissa, joissa muuttumattoman tolvaptaanin osuus oli 32 % radioaktiivisuudesta. Vain pieni osa tolvaptaanista on plasmassa (3 %).

Lineaarisuus

Tolvaptaanin farmakokinetiikka on lineaarinen annoksilla 7,5–60 mg.

Farmakokinetiikka erityisissä potilasryhmissä

Ikä

Ikä ei vaikuta merkittävästi tolvaptaanin puhdistumaan.

Maksan vajaatoiminta

Lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokat A ja B) vaikutusta tolvaptaanin farmakokinetiikkaan tutkittiin 87 potilaalla, joilla oli eri syistä aiheutuneita maksasairauksia. Tolvaptaanin puhdistumassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia annoksilla 5–60 mg. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoja. Maksan turvotuksesta kärsiville potilaille tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tolvaptaanin AUC-arvo oli 3,1 kertaa suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ja 2,3 kertaa suurempi lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokat A ja B) sairastavilla potilailla kuin terveillä tutkittavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä tolvaptaanipitoisuudet potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma [C_{cr}] 50–80 ml/min) tai

keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 20–50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, eivät poikenneet merkittävästi niiden potilaiden tolvaaptaanipitoisuuksista, joiden munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma [C_{cr}] 80–150 ml/min). Tolvaaptaanin tehokkuutta ja turvallisuutta potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min, ei ole selvitetty, minkä vuoksi siitä ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kaniineilla havaittiin teratogeenisiä vaikutuksia, kun niille annettiin 1 000 mg/kg/vrk (3,9-kertainen ihmisen altistukseen nähden 60 mg:n annoksella AUC-arvon perusteella). Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu kaniineilla annoksella 300 mg/kg/vrk (enintään 1,9-kertainen ihmisen altistukseen nähden 60 mg:n annoksella AUC-arvon perusteella). Rotilla suoritetuissa peri- ja postnataalitutkimuksissa todettiin viivästynyttä luutumista ja poikasten pienentyntä ruumiinpainoa suurilla 1 000 mg/kg vuorokausiannoksilla.

Kahdessa rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa havaittiin parentaalisukupolveen kohdistuvia vaikutuksia (pienentynyt ravinnon kulutus ja painonkehitys, syljeneritys), mutta tolvaaptani ei vaikuttanut koiraiden lisääntymiskykyyn eikä sillä ollut vaikutuksia sikiöihin. Naaraiden kiimakiertojen havaittiin olevan poikkeavia kummassakin tutkimuksessa.

Naaraiden lisääntymiseen kohdistuvien vaikutusten suhteen haitaton annostaso (NOAEL) (100 mg/kg/vrk) oli noin 6,7-kertainen ihmisen altistukseen nähden 60 mg:n annoksella AUC-arvon perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Kroskarmelloosinatrium
Hydrokpropyyliselluloosa
Maissitärkkelys
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletit on saatavana yksittäispakatuissa PVC/Al-läpipainopakauksissa, joissa on 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1 tai 30 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1719/001-012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletit
tolvaptan

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 7,5 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

7 × 1 tabletti
10 × 1 tabletti
28 × 1 tabletti
30 × 1 tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletit
tolvaptan

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tolvaptan Accord 15 mg tabletit
tolvaptan

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

7 × 1 tabletti
10 × 1 tabletti
28 × 1 tabletti
30 × 1 tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tolvaptan Accord 15 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolvaptan Accord 15 mg tabletit
tolvaptan

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tolvaptan Accord 30 mg tabletit
tolvaptan

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

7 × 1 tabletti
10 × 1 tabletti
28 × 1 tabletti
30 × 1 tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tolvaptan Accord 30 mg

17. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSIÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tolvaptan Accord 30 mg tabletit
tolvaptan

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletit

Tolvaptan Accord 15 mg tabletit

Tolvaptan Accord 30 mg tabletit

tolvaptaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tolvaptan Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tolvaptan Accord -valmistetta
3. Miten Tolvaptan Accord -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tolvaptan Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tolvaptan Accord on ja mihin sitä käytetään

Tolvaptan Accord, joka sisältää vaikuttavana aineena tolvaptaania, kuuluu vasopressiiniantagonisteiksi kutsuttujen lääkevalmisteiden ryhmään. Vasopressiini on hormoni, joka auttaa estämään veden häviämisen kehosta vähentämällä virtsausta. Antagonisti tarkoittaa, että se estää vasopressiinin vedeneritystä vähentävää vaikutusta. Tämä vähentää elimistön veden määrää lisäämällä virtsan määrää, minkä seurauksena se suurentaa veren natriumtasoa tai -pitoisuutta.

Tolvaptan Accord -valmistetta käytetään alhaisten seerumin natriumpitoisuuksien hoitamiseen aikuisilla. Sinulle on määrätty tätä lääkettä, koska veresi natriumpitoisuus on alentunut antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisen erityksen oireyhtymän (SIADH) vuoksi. Se on sairaus, joka saa munuaiset pidättämään liikaa vettä. Tämä sairaus aiheuttaa vasopressiini-nimisen hormonin epäasianmukaisen erittymisen, minkä seurauksena veresi natriumpitoisuus on pienentynyt liikaa (hyponatremia). Se voi johtaa muistihäiriöihin ja keskittymisvaikeuksiin ja heikentää tasapainoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tolvaptan Accord -valmistetta

Älä käytä Tolvaptan Accord -valmistetta

- jos olet allerginen tolvaptaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai jos olet allerginen bentsatsepiinille tai bentsatsepiinijohdannaisille (esim. benatsepriilille, konivaptaanille, fenoldopaamimesylaatile tai mirtatsapiinille)
- jos munuaisesi eivät toimi (sinulla ei erity virtsaa)
- jos sinulla on sairaus, joka suurentaa veresi suolapitoisuutta (hypernatremia)
- jos sinulla on sairaus, johon liittyy hyvin pieni veritilavuus
- jos et huomaa janontunnetta
- jos olet raskaana
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Tolvaptan Accord -valmistetta

- jos et kykene juomaan riittävästi vettä tai sinulla on nesterajoitus
- jos sinulla on virtsaamisvaikeuksia tai eturauhasesi on suurentunut
- jos sinulla on maksasairaus
- jos olet aiemmin saanut allergisen reaktion bentsatsepiinille, tolvaptaanille tai muille bentsatsepiini johdannaisille (esim. benatsepriilille, konivaptaanille, fenoldopaamimesylaatile tai mirtatsapiinille) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on munuaissairaus, jonka nimi on vallitsevasti periytyvä autosomaalinen munuaisten monirakkulatauti (ADPKD)
- jos sairastat diabetesta.

Riittävä veden juonti

Tolvaptan Accord aiheuttaa veden menetystä, sillä se lisää virtsaneritystä. Tämä nestehukka saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten suun kuivumista ja janotusta tai vielä vakavampia haittavaikutuksia, kuten munuaisongelmia (ks. kohta 4). Sen vuoksi on tärkeää, että sinulla on juomavettä käytettävissäsi ja että voit nauttia riittävästi vettä, jos sinua janottaa.

Lapset ja nuoret

Tolvaptan Accord -tabletit eivät sovi lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Tolvaptan Accord

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Seuraavat lääkkeet saattavat voimistaa tämän lääkkeen vaikutusta:

- ketokonatsoli (sienilääke)
- makrolidiantibiootit
- diltiatseemi (käytetään verenpainetaudin ja rintakivun hoitoon)
- muut valmisteet, jotka suurentavat veren suolapitoisuutta tai jotka sisältävät suuria määriä suolaa.

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää tämän lääkkeen vaikutusta:

- barbituraatit (käytetään epilepsian tai kouristusten ja joidenkin unihäiriöiden hoitoon)
- rifampisiini (tuberkuloosilääke).

Tämä lääke saattaa voimistaa seuraavien lääkkeiden vaikutusta:

- digoksiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- dabigatraanietekсилаatti (käytetään verenohennukseen)
- metformiini (käytetään diabeteksen hoidossa)
- sulfasalatsiini (käytetään tulehduksellisen suolistosairauden tai nivelreuman hoidossa).

Tämä lääke saattaa heikentää seuraavien lääkkeiden vaikutusta:

- desmopressiini (käytetään veren hyytymistekijöiden lisäämiseen).

Näiden lääkkeiden ja Tolvaptan Accord -tablettien samanaikainen käyttö saattaa kuitenkin olla mahdollista. Lääkäri päättää, millainen hoito sopii sinulle.

Tolvaptan Accord ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippimehun juomista Tolvaptan Accord -valmisteen käytön aikana.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai imetät.

Tämän lääkkeen käytön aikana on käytettävä riittävää ehkäisyä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tolvaptan Accord ei todennäköisesti heikennä ajokykyäsi tai koneiden käyttökykyäsi. Saatat kuitenkin joskus tuntea heitehuimausta tai heikotusta tai pyörtyä vähäksi aikaa.

Tolvaptan Accord sisältää laktoosia.

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Tolvaptan Accord -valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Tolvaptan Accord -lääkitys aloitetaan sairaalassa.
- Veren matalan natriumpitoisuuden (hyponatremia) hoidossa lääkäri aloittaa 15 mg:n annoksella, minkä jälkeen hän saattaa suurentaa annoksen enintään 60 mg:aan seerumin natriumin tavoitepitoisuuden saavuttamiseksi. Lääkäri seuraa Tolvaptan Accord -lääkityksen vaikutuksia tekemällä säännöllisiä verikokeita. Seerumin natriumin tavoitepitoisuuden saavuttamiseksi lääkäri voi joissakin tapauksissa antaa pienemmän, 7,5 mg:n annoksen.
- Niele tabletti pureskelematta veden kanssa.
- Ota tabletit kerran vuorokaudessa, mieluiten aamuisin, joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos otat enemmän Tolvaptan Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut useamman tabletin kuin lääkäri on määrännyt, **juo runsaasti vettä ja ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään päivystyspoliklinikkaan.** Muista ottaa lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri näkee, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Tolvaptan Accord -valmistetta

Jos unohdat ottaa lääkkeesi, ota annos heti kun muistat samana päivänä. Jos et ottanut tablettia jonakin päivänä, ota normaali annos seuraavana päivänä. **ÄLÄ OTA** kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annokset.

Jos lopetat Tolvaptan Accord -valmisteen käytön

Jos lopetat Tolvaptan Accord -valmisteen ottamisen, veresi natriumpitoisuus saattaa laskea uudestaan. Sen vuoksi voit lopettaa Tolvaptan Accord -valmisteen ottamisen vain siinä tapauksessa, että sinulla ilmenee haittavaikutuksia, jotka vaativat välitöntä lääkärinhoitoa (ks. kohta 4), tai jos lääkärisi kehottaa lopettamaan niiden ottamisen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa.

Lopeta Tolvaptan Accord -valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin tai mene lähimmälle päivystysvastaanotolle jos:

- sinulla on virtsaamisvaikeuksia
- kasvosi, huulesi tai kieleesi turpoavat, sinulla on kutinaa, yleistynyt ihottuma tai vaikeaa hengityksen vinkumista tai hengenahdistusta (allergisen reaktion oireita).

Käänny lääkärin puoleen, jos havaitset seuraavia oireita: uupumus, ruokahalun katoaminen, epämiellyttävä tunne oikean puolen ylävatsassa, tumma virtsa tai keltaisuus (ihon tai silmien kellertäminen).

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- pahoinvointi
- jano
- nopea veren natriumpitoisuuden suureneminen.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- liiallinen vedenjuonti
- nestehukka
- korkeat veren natrium-, kalium-, kreatiniini- ja virtsahappo- ja verensokeripitoisuudet
- verensokeripitoisuuden pieneneminen
- ruokahalun heikkeneminen
- pyörtyminen
- päänsärky
- heitehuimaus
- verenpaineen lasku seisomaan noustessa
- ummetus
- ripuli
- suun kuivuminen
- ihonsisäiset laikukkaat verenvuodot
- kutina
- lisääntynyt tai tihentynyt virtsaamistarve
- väsymys, yleinen heikkous
- kuume
- yleinen huonovointisuus
- verta virtsassa
- maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen veressä
- kreatiniinipitoisuuden suureneminen veressä.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- makuaistin muutokset
- munuaisongelmat.

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- allergiset reaktiot (katso edellä)
- maksaongelmat
- äkillinen maksan vajaatoiminta
- maksaentsyymiarvojen kohoaminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tolvaptan Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkaukseen tai kuhunkin läpipainopakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tolvaptan Accord sisältää

- Vaikuttava aine on tolvaptaani.
Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletit: yksi tabletti sisältää 7,5 mg tolvaptaania.
Tolvaptan Accord 15 mg tabletit: yksi tabletti sisältää 15 mg tolvaptaania.
Tolvaptan Accord 30 mg tabletit: yksi tabletti sisältää 30 mg tolvaptaania.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti, kroskarmelloosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa, indigokarmiini alumiinilakka (E132).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tolvaptan Accord 7,5 mg: vaaleansininen tai sininen, pyöreä, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "MT" ja toisella puolella "18" ja joka on kooltaan noin 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg: vaaleansininen tai sininen, kolmionmuotoinen, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "MT" ja toisella puolella "7" ja joka on kooltaan 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg: vaaleansininen tai sininen, pyöreä, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "MT" ja toisella puolella "8" ja joka on kooltaan noin 8,1 mm .

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletit ovat saatavilla koteloissa, joissa on 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1 tai 30 x 1 tablettia yksittäispakatuissa PVC/Al-läpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.