

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Tolvaptan Accord 7,5 mg töflur

Hver tafla inniheldur 7,5 mg af tolvaptan.
Hjálparefni með þekkta verkun
17,5 mg af laktósa (sem mónóhýdrat) í hverri töflu.

Tolvaptan Accord 15 mg töflur

Hver tafla inniheldur 15 mg af tolvaptan.
Hjálparefni með þekkta verkun
35 mg af laktósa (sem mónóhýdrat) í hverri töflu.

Tolvaptan Accord 30 mg töflur

Hver tafla inniheldur 30 mg af tolvaptan.
Hjálparefni með þekkta verkun
70 mg af laktósa (sem mónóhýdrat) í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Tolvaptan Accord 7,5 mg töflur

Ljósbláar til bláar, kringlóttar, tvíkúptar, óhúðaðar töflur með áletruninni „MT“ á annarri hliðinni og „18“ á hinni, u.þ.b. 5,0 mm í þvermál.

Tolvaptan Accord 15 mg töflur

Ljósbláar til bláar, þríhyrndar, tvíkúptar, óhúðaðar töflur með áletruninni „MT“ á annarri hliðinni og „7“ á hinni, u.þ.b. 6,7 × 6,3 × 3,3 mm að stærð.

Tolvaptan Accord 30 mg töflur

Ljósbláar til bláar, kringlóttar, tvíkúptar, óhúðaðar töflur með áletruninni „MT“ á annarri hliðinni og „8“ á hinni, u.þ.b. 8,1 mm í þvermál.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tolvaptan er ætlað handa fullorðnum til meðferðar við blóðnatríumlækkun (hyponatraemia) afleiddri af offramleiðslu þvagstemmaþvaka (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nauðsynlegt er að innleiða meðferð með tolvaptan á sjúkrahúsi vegna þarfar á skammtatítrun með nánu eftirliti með þéttni natríums í sermi og vökvaástandi sjúklings (sjá kafla 4.4).

Skammtar

Hefja þarf notkun tolvaptans með 15 mg skammti einu sinni á dag. Skammtinn má auka í að hámarki 60 mg einu sinni á dag, eftir því sem þolist, til að ná ákjósanlegri þéttni natríums í sermi.

Íhuga skal að gefa sjúklingum sem eru í hættu á að natríumgildi leiðréttist of hratt t.d. sjúklingum með krabbamein, mjög lág upphafsgildi natríums í sermi, sem taka þvagræsilyf eða fá uppbótarmeðferð með natríum, skammt sem nemur 7,5 mg (sjá kafla 4.4).

Meðan á títrun stendur þarf að hafa eftirlit með gildum natríums í sermi og vökvaástandi sjúklings (sjá kafla 4.4). Sé bati varðandi gildi natríums í sermi ekki viðunandi þarf að íhuga aðra meðferðarkosti, annaðhvort í stað eða auk tolvaptans. Notkun tolvaptans samhliða öðrum meðferðarkostum getur aukið hættu á of hraðri leiðréttingu á magni natríums í sermi (sjá kafla 4.4 og 4.5). Hjá sjúklingum með hæfilega aukningu natríumgilda í sermi verður að hafa eftirlit með undirliggjandi sjúkdómi og gildum natríums í sermi með reglulegu millibili til að meta þörf á frekari tolvaptan meðferð. Þegar um er að ræða blóðnatríumlækkun ræðst meðferðartími af undirliggjandi sjúkdómi og meðferð hans. Gert er ráð fyrir því að tolvaptan meðferð haldi áfram þar til sjúkdómurinn hefur verið meðhöndlaður með viðunandi hætti eða blóðnatríumlækkun er ekki lengur klínískt vandamál. Tolvaptan má ekki taka inn með greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Frábending er fyrir notkun tolvaptan hjá sjúklingum með þvagþurrð (anuria) (sjá kafla 4.3). Tolvaptan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega nýrnabilun. Ekki liggja fyrir greinargóðar upplýsingar um verkun og öryggi hjá slíkum sjúklingum. Á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga er ekki þörf á skammtaaðlögun hjá þeim sem hafa væga til miðlungsmikla nýrnabilun.

Skert lifrastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh-flokkur C). Hjá slíkum sjúklingum þarf að gæta varúðar við skömmtun og hafa verið eftirlit með söltum og vökvaástandi sjúklings (volume status) (sjá kafla 4.4). Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh-flokkar A og B).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun tolvaptan hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Ekki er mælt með notkun tolvaptan hjá börnum og unglingum.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Lyfið þarf helst að taka að morgni, án tilliti til máltíða. Töflurnar þarf að taka inn með vatnsglasi án þess að tyggja.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir bensasepíni eða bensasepín afleiðum (sjá kafla 4.4)
- Þvagþurrð

- Vökvaskortur (volume depletion)
- Blóðnatríumlækkun með vökvaskorti (hypovolaemia)
- Natríumdreyri (hypernatraemia)
- Sjúklingar sem skynja ekki þorsta
- Meðganga (sjá kafla 4.6)
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Brýn þörf á að auka natríum í sermi snögglega

Tolvaptan hefur ekki verið rannsakað í samhengi við bráða þörf á að auka natríum í sermi snögglega. Fyrir slíka sjúklinga þarf að íhuga önnur meðferðarúrræði.

Aðgangur að vatni

Tolvaptan kann að valda aukaverkunum sem tengjast vatnstapi, s.s. þorsta, munnþurrki og vökvaskort (sjá kafla 4.8). Því verða sjúklingar að hafa aðgang að vatni og þeim vera kleift að drekka nægjanlegt magn af vatni. Fáir sjúklingar sem sæta vökvatakmörkun meðferð með tolvaptan þarf að gæta sérstakrar varúðar til að koma í veg fyrir vökvaskort.

Vökvatap

Fylgjast þarf með vökvaástandi hjá sjúklingum sem taka tolvaptan því að meðferð með tolvaptan kann að valda alvarlegum þurrki/vökvatapi sem telst áhættuþáttur fyrir skerta nýrnastarfsemi. Ef vökvatap kemur í ljós, skal gera viðeigandi ráðstafanir sem kunna að fela í sér nauðsyn þess að gera hlé á eða minnka skammta af tolvaptan og auka vökvagjöf.

Hindruð þvaglát

Tryggja þarf þvaglát. Sjúklingar með þvagtregðu, t.d. stækkun á blöðruhálskirtli eða skerta getu til blöðrutæmingar, eru í meiri hættu á að fá alvarlega þvagteppu.

Vökva- og saltjafnvægi

Fylgjast þarf með vökva- og saltjafnvægi hjá öllum sjúklingum og sérstaklega hjá þeim með skerta nýrna- eða lifrarástandi. Tolvaptan kann að valda of hraðri aukningu natríums í sermi (≥ 12 mmól/l á 24 klst., sjá hér á eftir); þess vegna þarf að hefja eftirlit með blóðnatríumi hjá öllum sjúklingum ekki síðar en 4 til 6 klst. eftir að meðferð hefst. Fyrstu 1 til 2 dagana og þar til tolvaptan skammturinn er í jafnvægi þarf að fylgjast með natríum í sermi og vökvaástandi sjúklings á a.m.k. 6 klst. fresti.

Of hröð leiðrétting á blóðnatríumi

Sjúklingar með mjög lítið blóðnatríum í byrjun geta verið í meiri hættu á of hraðri leiðréttingu á blóðnatríumi.

Of hröð leiðrétting á blóðnatríumlækkun (aukning ≥ 12 mmól/l/24 klst.) getur valdið ósmósu-afmýlingu og orsakað þvoglumælg, málleysi, kyngingartregðu, svefnhöfða, geðbreytingum, stjarfaferlömum, köstum, dauðadái eða dauða. Því þarf að hafa náið eftirlit með natríum í sermi og vökvaástandi sjúklings eftir að meðferð hefst (sjá hér á ofan).

Til að draga úr hættu á of hraðri leiðréttingu á blóðnatríumlækkun á aukningin á natríum í sermi að vera minni en 10 mmól/l/24 klst. til 12 mmól/l/24 klst. og minni en 18 mmól/l/48 klst. Þess vegna gilda aukin varúðarmörk í byrjun meðferðar.

Ef natríumleiðréttingin er meiri en 6 mmól/l fyrstu 6 klst. lyfjagjafar eða 8 mmól/l fyrstu 6 til 12 klst. á að íhuga hvort blóðnatríumleiðréttingin sé of hröð. Fylgjast á oftari með blóðnatríumi þessara sjúklinga og mælt er með gjöf á vanþrýstnilausn (hypotonic). Ef blóðnatríumhækkunin er ≥ 12 mmól/l á 24 klst. eða ≥ 18 mmól/l á 48 klst. á að gera hlé á eða hætta tolvaptan meðferð og gefa vanþrýstna lausn (hypotonic),

Hjá sjúklingum sem eru í meiri hættu á afmýlingu, t.d. sjúklingum með súrefnisþurrð, áfengissýki, vannæringu, getur réttur leiðréttingarhraði verið lægri en hjá sjúklingum án þessara áhættuþátta, og því verður stýra leiðréttingarhraðanum hjá þeim mjög vandlega.

Aðgæslu er þörf þegar meðferð með tolvaptan er hafin hjá sjúklingum sem hafa áður fengið aðra meðferð við blóðnatríumlækkun eða lyf sem auka natríumstyrk í sermi (sjá kafla 4.5) Þessum sjúklingum er hættara við hraðri natríumleiðréttingu í sermi á fyrstu 1 til 2 dögum meðferðar vegna hugsanlegra viðbótaráhrifa.

Ekki er mælt með samhliða lyfjagjöf tolvaptan og annarra meðferða við blóðnatríumlækkun eða lyfja sem auka natríumstyrk í sermi við upphaf meðferðar eða hjá öðrum sjúklingum með mjög lágan natríumstyrk í byrjun (sjá kafla 4.5).

Sykursýki

Sykursjúkir sjúklingar með háa glúkósaþéttni (t.d. meira en 300 mg/dl) kunna að fá sýndarblóðnatríumlækkun (pseudohyponatraemia). Útiloka þarf slíkt ástand áður en meðferð hefst og meðan á meðferð með tolvaptan stendur. Tolvaptan kann að valda blóðsykurshækkun (sjá kafla 4.8). Því þarf að gæta varúðar varðandi sykursjúka sjúklinga sem fá meðferð með tolvaptan. Þetta á sér í lagi við um sjúklinga með sykursýki af gerð II sem er ekki undir viðunandi stjórn.

Ófyrirsjáanleg (idiosyncratic) eitúraðhrif á lifur

Í klínískum rannsóknum á annarri ábendingu [erfðaríkjandi blöðrunýru (autosomal dominant polycystic kidney disease)] (sjá kafla 4.8) hafa komið fram lifrarskemmdir af völdum tolvaptans við langtímanotkun tolvaptans í stærri skömmtum en fyrir samþykkt ábendingu.

Eftir markaðssetningu tolvaptans við erfðaríkjandi blöðrunýra hefur verið tilkynnt um bráða lifrabílu sem krefst lifrarígræðslu (sjá kafla 4.8).

Í þessum klínísku rannsóknum kom fram klínískt marktæk aukning (yfir $3 \times$ eðlileg efri mörk, *Upper Limit of Normal* [ULN]) á alanínamínótransferasa (ALT) í sermi auk klínískt marktækrar aukningar (yfir $2 \times$ ULN) á heildar bílírúbíni í sermi hjá 3 sjúklingum sem fengu tolvaptan. Að auki kom fram aukin tíðni marktækrar hækkunar ALT hjá sjúklingum sem fengu tolvaptan [4,4 % (42/958)] í samanburði við þá sem fengu lyfleysu [1,0 % (5/484)]. Aukning ($> 3 \times$ ULN) á aspartat-amínótransferasa (AST) í sermi kom fram hjá 3,1 % (30/958) sjúklinga á tolvaptan og 0,8 % (4/484) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Flestar breytingar á lifrarsímum komu fram á fyrstu 18 mánuðum meðferðar. Hækkunin gekk jafnt og þétt til baka eftir að notkun tolvaptans var hætt. Þessar niðurstöður kunna að benda til að tolvaptan geti valdið óafturkræfum og mögulega banvænum lifrarskemmdum.

Í rannsókn á öryggi tolvaptans við blóðnatríumlækkun afleiðdri af offramleiðslu þvagstemma, sem framkvæmd var eftir markaðssetningu, varð vart við nokkur tilvik lifrarskaskana og hækkaðra transamínasa (sjá kafla 4.8).

Gera þarf rannsóknir á starfsemi lifrar sem fyrst hjá sjúklingum sem fá tolvaptan og tilkynna um einkenni sem bent geta til lifrarskemmda, þ.m.t. þreytu, lystarleysi, eymsli hægra megin í efri hluta kviðar, dökkt þvag eða gulu. Ef grunur er um lifrarskemmdir þarf strax að hætta notkun tolvaptans, hefja þarf viðeigandi meðferð og rannsaka þarf líklega orsök. Ekki má hefja notkun tolvaptans á ný fyrr en staðfest hefur verið að orsök lifrarskemmdanna tengist ekki meðferð með tolvaptani.

Bráðaofnæmi

Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið tilkynnt um bráðaofnæmi (þar með talið ofnæmislost og útbreidd útbrot) eftir gjöf tolvaptans. Hafa þarf náið eftirlit með sjúklingum meðan á meðferð stendur. Sjúklingar sem þekkt er að hafi fengið ofnæmisviðbrögð gagnvart bensasapíni eða bensasapín afleiðum (t.d. benasepríli, conivaptani, fenoldópam mesýlati eða mirtasapíni) kunna að eiga ofnæmisviðbrögð gagnvart tolvaptani á hættu (sjá kafla 4.3).

Ef bráðafnæmi eða annað alvarlegt ofnæmi kemur fram skal tafarlaust hætta meðferð með tolvaptani og hefja viðeigandi meðferð. Þar sem ofnæmi er frábending (sjá kafla 4.3) má aldrei hefja meðferð aftur eftir að bráðafnæmi eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð hafa komið fram.

Laktósi

Tolvaptan inniheldur laktósa sem hjálparefni. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glukósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða lyfjagjöf ásamt öðrum meðferðum við blóðnatríumlækkun og lyfjum sem auka natríumstyrk í sermi

Engin reynsla liggur fyrir úr samanburðarrannsóknnum hvað varðar samhliða notkun tolvaptan og annarra meðferða við blóðnatríumlækkun, svo sem með yfirþrýstinni natríumklóríðlausn, natríum til inntöku og lyfjum sem auka natríumstyrk í sermi. Lyf sem innihalda mikið natríum, svo sem verkjalyf í freyðandi formi og tilteknar meðferðir við meltingarónotum sem innihalda natríum, kunna einnig að auka natríumstyrk í sermi. Samhliða notkun tolvaptan og annarra meðferða við blóðnatríumlækkun eða annarra lyfja sem auka natríumstyrk í sermi kann að auka hættuna á hraðri natríumleiðréttingu í sermi (sjá kafla 4.4) og því er ekki mælt með henni við upphaf meðferðar eða hjá öðrum sjúklingum með mjög lágan natríumstyrk í byrjun þar sem hröð leiðrétting getur valdið hættu á osmósu-afmýlingu (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf tolvaptans

CYP3A4-hemlar

Plasmaþéttni tolvaptan hefur verið aukin um allt að 5,4-földu flatarmáli undir blóðþéttiferli (AUC) eftir gjöf sterkra CYP3A4-hemla. Gæta skal varúðar við samtímis gjöf CYP3A4-hemla (t.d. ketoconazole, makrólíðsýklalyfja, diltiazem) og tolvaptan (sjá kafla 4.4). Samtímis gjöf greipaldinsafa og tolvaptan leiddi til 1,8-faldrar aukningar á útsetningu fyrir tolvaptan. Sjúklingar sem taka tolvaptan ættu að forðast að drekka greipaldinsafa.

CYP3A4-örvar

Plasmaþéttni tolvaptan hefur verið minnkuð um allt að 87 % (AUC) eftir gjöf á CYP3A4-örvum. Gæta þarf varúðar við samtímis gjöf CYP3A4-örva (t.d. rífampicín, barbítúröt) og tolvaptan.

Áhrif tolvaptans á lyfjahvörf annarra lyfja

CYP3A4-hvarfefni

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði tolvaptan, sem er CYP3A4-hvarfefni, engin áhrif á plasmaþéttni sumra annarra CYP3A4-hvarfefna (t.d. warfaríns eða amiodarones). Tolvaptan jók plasmaþéttni lóvastatíns 1,3-falt til 1,5-falt. Jafnvel þótt þessi aukning hafi ekkert klínískt gildi bendir hún til þess að tolvaptan geti hugsanlega aukið útsetningu fyrir CYP3A4-hvarfefnum.

Ferjuhvarfefni (transporter substrates)

P-glýkóprótín-hvarfefni

In vitro rannsóknir benda til þess að tolvaptan sé hvarfefni og samkeppnishemill á P-glýkóprótín (P-gp). Jafnvægisþéttni dígoxíns jókst (mældist 1,3-föld í hámarksþéttni blóðvökva [C_{max}] og 1,2-föld undir blóðvökvaþéttni-tímaferli á skömmtunartímabili [AUC_{τ}]) við samhliðagjöf margra tolvaptan-skammta 60 mg einu sinni á dag. Sjúklingum sem fá dígoxín eða önnur P-gp-hvarfefni með þröngan lækningalegan stuðul (svo sem dabíгатran etexílat) þarf því að fylgjast vandlega með og meta með tilliti til óhóflegra áhrifa í meðferð með tolvaptani.

BCRP og OCT1

Samhliðagjöf tolvaptans (90 mg) og rósúvastatíns (5 mg), sem er BCRP-hvarfefni, jók rósúvastatín- C_{max} og AUC_t um 54 % og 69 %, í þessari röð. Ef BCRP-hvarfefni (t.d. súlfasalasín) eru gefin samhliða tolvaptani þarf að fylgjast vandlega með sjúklingum og meta þá með tilliti til óhóflegra áhrifa þessara lyfja.

Ef OCT1-hvarfefni (t.d. metformín) eru gefin samhliða tolvaptani, þarf að fylgjast vandlega með sjúklingum og meta þá með tilliti til óhóflegra áhrifa þessara lyfja.

Þvagræsilyf

Þó ekki beri á samverkandi né viðbættum áhrifum við samhliða notkun tolvaptan með hávirkni eða tíazíð þvagræsilyfjum, getur hver þessara lyfjaflokka hugsanlega leitt til alvarlegs þurrks/vökvataps sem telst áhættuþáttur fyrir skerta nýrnastarfsemi. Ef vökvatap eða skert nýrnastarfsemi koma í ljós, skal gera viðeigandi ráðstafanir sem kunna að fela í sér nauðsyn þess að gera hlé á meðferð eða minnka skammta af tolvaptan og/eða þvagræsilyfjum, auka vökvainntöku, meta og bregðast við öðrum mögulegum orsökum skertrar nýrnastarfsemi eða vökvatapi.

Samhliða lyfjagjöf með vasópressín hliðstæðum

Auk þess að hafa þvagaukandi áhrif getur tolvaptan blokkað vasopressín V2 viðtaka innan æða sem hafa með losun storkuþátta (t.d. von Willebrand þáttar) frá þekjufrumum að gera. Því er mögulegt að vasopressín hliðstæður, svo sem desmopressín, gagnist síður við að koma í veg fyrir eða meðhöndla blæðingu hjá sjúklingum sem nota þessar hliðstæður við samhliða lyfjagjöf með tolvaptani.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tolvaptans á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota tolvaptan á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með tolvaptani stendur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tolvaptan skilst út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að tolvaptan skilst út í móðurmjólk (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Frábending er gegn tolvaptan við brjóstagjöf (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Tolvaptan hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó þarf að hafa í huga við akstur og notkun véla að einstaka sinnum getur komið upp svimi, þróttleysi eða yfirlið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar um aukaverkanir af tolvaptan við SIADH byggjast á gagnagrunni um klínískar rannsóknir á 3.294 sjúklingum sem fengu meðferð með tolvaptan og eru í samræmi við lyfjafræði virka efnisins.

Lyfhrifafræðilega fyrirsjáanlegar og algengustu aukaverkanir eru þorsti, munnþurrkur og tíð þvaglát (pollakiuria), sem eiga sér stað hjá um 18 %, 9 % og 6 % sjúklinga.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðniflokkar aukaverkana úr klínískum rannsóknum eru: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ekki er hægt að ákvarða tíðni aukaverkana, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu, því þær eru fengnar með beinum tilkynningum. Þar af leiðandi er tíðni slíkra aukaverkana flokkuð sem „tíðni ekki þekkt“.

Flokkun eftir líffærum	Tíðni			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi				ofnæmislost, útbreidd útbrot
Efnaskipti og næring		ofþorsti, vökvaskortur, blóðkalíumhækkun, blóðsykurshækkun, blóðsykurslækku ⁿ¹ , blóðnatríumhækkun ⁿ¹ , þvagsýrudreyri ¹ , minnkuð matarlyst		
Taugakerfi		yfirlið ¹ , höfuðverkur ¹ , sundl ¹	bragðskynstruflun	
Æðar		réttstöðulágþrýstingur		
Meltingarfæri	ógleði	hægðatregða, niðurgangur, munnþurrkur		
Húð og undirhúð		flekkblæðing, kláði	kláðaútbrot ¹	
Nýru og þvagfæri		tíð þvaglát, ofmiga	skert nýrnastarfsemi	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þorsti	þróttleysi, sótthiti, vanlíðan ¹		
Lifur og gall				lifrarraskanir ² , bráð lifrabílan ³

Flokkun eftir líffærum	Tíðni			
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður		blóð sýnilegt í þvagi ¹ , hækkun á alanín aminótransferasa (sjá kafla 4.4) ¹ , hækkun á aspartat aminótransferasa (sjá kafla 4.4) ¹ , aukið kreatínín í blóði	hækkun á bílírúbíni (sjá kafla 4.4) ¹	hækkun transamínasa ²
Skurðaðgerðir og aðrar aðgerðir	hröð leiðrétting á blóðnatríumlækkun sem getur stundum valdið taugaeinkennum			

¹ kom fram í klínískum rannsóknum á öðrum ábendingum

² í rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu við blóðnatríumlækkun afleiðdri af offramleiðslu þvagstemma

³ kom fram eftir markaðssetningu tolvaptans við erfðaríkjandi blöðrunýra. Þörf var á lifrarígræðslu.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Hröð leiðrétting á blóðnatríumlækkun

Í rannsókn á öryggi tolvaptans eftir markaðssetningu við blóðnatríumlækkun afleiðdri af offramleiðslu þvagstemma, þar sem þátt tók m.a. hátt hlutfall sjúklinga með æxli (einkum smáfrumukrabbamein í lugnum) auk sjúklinga með lág upphafsgildi natríums í sermi og sjúklinga sem notuðu samhliða þvagræsilyf og/eða natríumklóríðlausn, reyndist nýgengi hraðrar leiðréttingar á blóðnatríumlækkun hærra en í klínískum rannsóknum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stakir skammtar upp að 480 mg og margir skammtar upp að 300 mg á dag í 5 daga hafa þolast vel í klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Ekkert sértækt móteitur er til við tolvaptaneitrun. Gera má ráð fyrir að einkenni um bráða ofskömmun séu þau sömu og vegna óhóflegra lyfhrifa: hækkun á sermispéttni natríums, ofsamiga, þorsti og vökvaskortur/blóðþurrð (mikil og langvarandi vatnsrík símiga).

Mælt er með eftirliti með lífsmörkum, þéttni blóðsalta, hjartalínuriti (ECG) og vökvafjafnvægi hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á um ofskömmun tolvaptans. Halda þarf uppbótarmeðferð með vökva og/eða söltum áfram þar til símigan gengur yfir. Ekki er víst að skilun beri árangur við að fjarlægja tolvaptan vegna mikillar bindingarsækni við plasmaprótín úr mönnum (> 98 %).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyflrif

Flokkun eftir verkun: Þvagræsilyf, vasópressín-blokkar, ATC-flokkur: C03XA01

Verkunarháttur

Tolvaptan er sértækur vasópressín V2-blokki sem hindrar sértækt bindingu argínínvasópressíns (AVP) við V2-viðtakana á fjarlæga hluta nýrungsins. Sækni tolvaptans í V2-viðtakann hjá mönnum er 1,8 sinnum hærri en hjá náttúrulegu AVP.

Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum leiddi inntaka 7,5 mg til 120 mg skammta af tolvaptan til aukningar þvagútskilnaðar innan 2 klst. frá því að skammtur var tekinn. Eftir inntöku stakra skammta sem námu 7,5 mg til 60 mg jókst þvagmagn á 24 klst. á skammtaháðan hátt og daglegt magn var á bilinu 3 til 9 lítrar. Við alla skammta náðu þvagútskilnaðargildi grunnildum á ný eftir 24 klst. Fyrir staka 60 mg til 480 mg skammta, var útskilnaður að meðaltali 7 lítrar á 0 til 12 klst., óháð skammti. Töluvert stærri skammtar af tolvaptan leiða til þess að viðbrögð vara lengur án þess að hafa áhrif á magn útskilnaðar því virk þéttni tolvaptan varir lengur.

Verkun og öryggi

Blóðnatríumlækkun

Í tveimur tvíblindum, klínískum undirstöðurannsóknum með samanburði við lyfleysu fengu alls 424 sjúklingar með blóðnatríumlækkun (natríum í sermi < 135 mEq/l), með eðlilegu eða of miklu vökvamagni í blóði (euvolaemia eða hypervolaemia), af ýmsum undirliggjandi orsökum (hjartabilun [HB], skorpulifur, SIADH o.fl.) meðferð í 30 daga með tolvaptan (n = 216) eða lyfleysu (n = 208) með upphafsskammtinum 15 mg/dag. Hægt var að auka skammtinn í 30 mg/dag og 60 mg/dag eftir viðbrögðum með 3 daga tírunaráætlun. Meðalþéttni natríums í sermi við upphaf þátttöku í rannsóknunum var 129 mEq/l (bil 114 mEq/l til 136 mEq/l).

Aðalendapunktur þessara rannsókna var meðaltal daglegs AUC fyrir breytingu á natríummagni í sermi frá grunnlínu til 4. dags og grunnlínu til 30. dags. Meiri árangur náðist með tolvaptan en lyfleysu (p < 0,0001) fyrir bæði tímabil í báðum rannsóknum. Þessi áhrif greindust hjá öllum sjúklingum og áttu við um alvarlega (natríum í sermi: < 130 mEq/l) sem og minna alvarlega (natríum í sermi: 130 mEq/l til < 135 mEq/l) blóðnatríumlækkun og alla flokka undirliggjandi sjúkdóma (t.d. hjartabilun, skorpulifur, SIADH/annað). Að 7 dögum liðnum frá lokum meðferðar hafði natríummagn minnkað niður í sama magn og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Eftir 3ja daga meðferð leiddi heildargreining á rannsóknunum tveimur í ljós að hjá fimm sinnum fleiri sjúklingum sem fengu tolvaptan en þeim sem fengu lyfleysu tókst að ná fram eðlilegri þéttni natríums í sermi (49 % samanborið við 11 %). Þessi áhrif héldust til 30. dags, þegar hlutfall sjúklinga með eðlilega þéttni var aftur hærri hjá þeim sem fengu tolvaptan en þeim sem fengu lyfleysu (60 % samanborið við 27 %). Þessi áhrif komu fram hjá sjúklingum óháð undirliggjandi sjúkdómi. Niðurstöður sjálfsmats á heilsufari með athugininni SF-12 Health Survey hvað varðar andlega frammistöðu sýndi tölfræðilega marktæka framför með klínískt gildi af meðferð með tolvaptan samanborið við lyfleysu.

Upplýsingar um langtímaöryggi og -verkun tolvaptan voru metnar fyrir tímabil allt at 106 vikum í klínískri rannsókn á sjúklingum (með hvaða undirliggjandi sjúkdóm sem er) sem höfðu áður lokið þátttöku í einni af undirstöðurannsóknum á blóðnatríumlækkun. Alls 111 sjúklingar hófu meðferð með tolvaptan í opinni (open-label) framhaldsrannsókn óháð fyrri slembiröðun þeirra. Framför varðandi natríummagn í sermi kom í ljós svo snemma sem á fyrsta degi eftir að skammtur var gefinn og hélst samkvæmt mati meðan á meðferð stóð allt til 106. viku. Þegar meðferð var hætt minnkaði þéttni natríums í sermi í u.þ.b. grunnlínugildi, þrátt fyrir að hefðbundin meðferð hefði hafist aftur.

Í slembiraðaðri (1:1:1), tvíblindri forkönnun á 30 sjúklingum með blóðnatríumlækkun afleiðda af offramleiðslu þvagstemmaþvaka voru lyfhrif tolvaptans eftir staka skammta sem námu 3,75 mg, 7,5 mg og 15 mg metin. Niðurstöður voru mjög breytilegar og skammtahópar sköruðust verulega; ekki var marktækt orsakasambandi milli breytinga og útsetningar fyrir tolvaptani. Hámarksbreytingar á natríum í sermi voru að meðaltali mestar eftir 15 mg skammtinn (7,9 mmól/l) en miðgildi hámarksbreytinga var hæst eftir 7,5 mg skammtinn (6,0 mmól/l). Einstaklingsbundnar hámarksbreytingar á natríum í sermi voru í neikvæðu orsakasambandi við vökvajafnvægi; meðalbreyting á vökvajafnvægi sýndi skammtaháða lækkun. Meðalbreyting frá grunngildi hvað varðar samanlagt þvagmagn og þvagútskilnaðarhraða var 2-falt meiri eftir 15 mg skammtinn en eftir 7,5 mg og 3,75 g skammtana, sem sýndu svipaða svörum.

Hjartabilun

EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*) var tvíblind, klínísk langtímarannsókn með samanburði við lyfleysu á sjúklingum sem höfðu verið lagðir inn á sjúkrahús með versnandi HB og teikn og einkenni um of mikið blóðrúmmál (*volume overload*). Í langtímarannsókninni fengu 2.072 sjúklingar 30 mg af tolvaptan með viðtekinni meðferð (VM, e. *standard of care* (SC)) og 2.061 fengu lyfleysu með VM. Meginmarkmið langtímarannsóknarinnar var að bera saman áhrif tolvaptan + VM og lyfleysu + VM á tímann fram að dauða af hvaða orsök sem er og á tímann fram að fyrsta dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkrahúsvistun vegna HB. Tolvaptan-meðferð leiddi ekki til tölfræðilega marktækra áhrifa, hvorki til hins betra né hins verra, á heildarlífslíkur eða sameinaðan endapunkt (*combined endpoint*) dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóms eða sjúkrahúsvistana vegna HB né sannfærandi vísbendinga um ávinning með klínískt gildi.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á tolvaptan hjá einum eða fleiri undirhópum barna við blóðnatríumlækkun vegna þynningar (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku frásogast tolvaptan fljótt og verður hámarksþéttni í plasma um 2 klst. eftir að skammtur er tekinn. Nýting tolvaptan er um 56 %. Samtímis gjöf 60 mg skammts með fituríkri máltíð eykur hámarksþéttni 1,4-falt, án nokkurrar breytingar á AUC eða þvagmagni. Eftir inntöku staks skammts ≥ 300 mg virðist hámarksþéttni í plasma verða stöðug, hugsanlega vegna þess að frásog mettast.

Dreifing

Tolvaptan binst afturkræft (98 %) við plasmaprótein.

Umbrot

Tolvaptan umbrotnar mikið í lifur. Minna en 1 % af óskertu virku efni skilst út óbreytt með þvagi. *In vitro* rannsóknir benda til þess að tolvaptan eða oxóbútýrumbrotsefni þess geti hindrað OATP1B1, OAT3, BCRP og OCT1-ferjur. Að gefa rósúvastatín (sem er OATP1B1-hvarfefni) eða fúrósemíð (sem er OAT3-hvarfefni) heilbrigðum einstaklingum með hækkaða þéttni oxóbútýrsýrumbrotsefnis (sem er hemill á OATP1B1 og OAT3) í plasma hafði ekki afdrifarík áhrif á lyfjahvörf rósúvastatíns eða fúrósemíðs. Sjá kafla einnig 4.5.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 8 klst. og stöðug þéttni tolvaptans næst eftir fyrsta skammtinn.

Tilraunir með geislamerkt tolvaptan sýndu að 40 % af geislavirkninni endurheimtust í þvagi og 59 % endurheimtust í saur, þar sem 32 % geislavirkninnar voru vegna óbreytts tolvaptan. Tolvaptan er aðeins minniháttar þáttur í plasma (3 %).

Línulegt samband

Lyfjahlvörf tolvaptan eru línuleg fyrir skammta frá 7,5 mg til 60 mg.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldur

Aldur hefur ekki marktæk áhrif á úthreinsun tolvaptan.

Skert lifrarstarfsemi

Áhrif vægt eða miðlungsalvarlega skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkar A og B) á lyfjahlvörf tolvaptan voru rannsökuð hjá 87 sjúklingum með lifrarsjúkdóma af ýmsum toga. Engar klínískt marktækar breytingar hafa komið í ljós á úthreinsun skammta á bilinu 5 mg til 60 mg. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur C).

Í greiningu á lyfjahlvörfum sjúklinga með lifrabjúg var AUC tolvaptans hjá sjúklingum með alvarlega (Child Pugh flokkur C) eða vægt eða miðlungs (Child Pugh flokkar A og B) skerta lifrarstarfsemi 3,1 sinnum og 2,3 sinnum herra en hjá hraustum einstaklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Í greiningu á lyfjahlvörfum sjúklinga með hjartabilun var ekki marktækur munur á þétni tolvaptan hjá sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun [C_{cr}] 50 ml/mín. til 80 ml/mín.) eða miðlungs (C_{cr} 20 ml/mín. til 50 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (C_{cr} 80 ml/mín. til 150 ml/mín.). Verkun og öryggi tolvaptans hjá þeim sem eru með kreatínínúthreinsun < 10 ml/mín. hefur ekki verið metin og er því óþekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

Fósturskaði hefur komið í ljós hjá kaninum sem gefin voru 1.000 mg/kg/dag (3,9 sinnum útsetning fyrir menn með 60 mg skammti á grundvelli AUC). Engin fósturskaði kom í ljós hjá kaninum sem gefin voru 300 mg/kg/dag (allt að 1,9 sinnum útsetning fyrir 60 mg skammti fyrir menn á grundvelli AUC). Í rannsóknum á rottum í og eftir fæðingu kom í ljós seinkuð beinmyndun og minnkuð líkamsþyngd unga við hinn háa skammt 1.000 mg/kg/dag.

Tvær rannsóknir á frjósemi hjá rottum sýndu áhrif á foreldrakynslóðina (minnkuð fæðuneysla og þyngdaraukning, aukin munnvatnsmyndun) en tolvaptan hafði ekki áhrif á æxlun karldýra og ekki komu fram nein áhrif á fóstur. Hjá kvendýrum sáust óeðlileg gangmál í báðum rannsóknum. Mörk þess að engar aukaverkanir finnast (NOAEL) fyrir áhrif á æxlun hjá kvendýrum (100 mg/kg/dag) voru um 6,7-föld útsetning fyrir menn með 60 mg skammti á grundvelli AUC.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósamónóhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Natríumkroskaramellósi

Hýdroxýprópýlsellulósi
Maíssterkja
Indígókarmín állakk (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg töflur eru fáanlegar sem 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1 tafla í PVC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1719/001-012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tolvaptan Accord 7,5 mg töflur
tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 7,5 mg af tolvaptan.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Tafla**

7 x 1 tafla
10 x 1 tafla
28 x 1 tafla
30 x 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tolvoptan Accord 7,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR OG RIFGATAÐAR STAKSKAMMTA ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Tolvaptan Accord 7,5 mg töflur
tolvaptan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tolvaptan Accord 15 mg töflur
tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg af tolvaptan.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Tafla**

7 x 1 tafla
10 x 1 tafla
28 x 1 tafla
30 x 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tolvaptan Accord 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGATAÐAR STAKSKAMMTA ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Tolvaptan Accord 15 mg töflur
tolvaptan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tolvaptan Accord 30 mg töflur
tolvaptan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 30 mg af tolvaptan.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa.
Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD**Tafla**

7 x 1 tafla
10 x 1 tafla
28 x 1 tafla
30 x 1 tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tolvaptan Accord 30 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM RIFGATAÐAR STAKSKAMMTA ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Tolvaptan Accord 30 mg töflur
tolvaptan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tolvaptan Accord 7,5 mg töflur

Tolvaptan Accord 15 mg töflur

Tolvaptan Accord 30 mg töflur

Tolvaptan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tolvaptan Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tolvaptan Accord
3. Hvernig nota á Tolvaptan Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tolvaptan Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tolvaptan Accord og við hverju það er notað

Tolvaptan Accord, sem innheldur virka efnið tolvaptan, tilheyrir flokki lyfja sem nefnast þvagstemmaþvöðvablað. Þvagstemmaþvöðvablað er hormón sem hjálpar til við að draga úr vatnstapi líkamans með því að draga úr þvagmyndun. Blakki merkir að lyfið kemur í veg fyrir að þvagstemmaþvöðvablað hafi áhrif á vatnsheldni, sem leiðir til þess að vatnsmagn í líkamanum minnkar vegna aukinnar þvagmyndunar. Þar af leiðandi eykur það þéttni eða styrk natríums í blóði.

Tolvaptan Accord er notað til að meðhöndla lágan styrk natríums í sermi fullorðinna. Þér kann að hafa verið ávísað þetta lyf þar sem þú hefur lækkað magn natríums í blóðinu vegna sjúkdóms sem nefnist heilkenni ofseytingar þvagstemmaþvöðvablaðs (SIADH; *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) þar sem nýrun halda eftir of miklu vatni. Þessi sjúkdómur veldur óheppilegri framleiðslu þvagstemmaþvöðvablaðs, sem hefur valdið of lágru þéttni natríums í blóði þínu (blóðnatríumlækkun). Þetta getur leitt til erfiðleika með einbeitingu, minni eða að halda jafnvægi.

2. Áður en byrjað er að nota Tolvaptan Accord

Ekki má nota Tolvaptan Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tolvaptan eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6), eða ofnæmi fyrir bensasapíni eða bensasapín afleiðum (t.d. benasepríli, conivaptani, fenoldópam mesýlati eða mirtasapíni).
- ef nýru þín virka ekki (engin þvagmyndun).
- ef þú ert með kvilla sem eykur salt í blóði þínu („natríumdreyri“).
- ef þú ert með kvilla sem tengist mjög litlu blóðmagni.
- ef þú gerir þér ekki grein fyrir því þegar þú ert þyrst(ur).
- ef þú ert þunguð.
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Tolvaptan Accord er notað:

- ef þú getur ekki drukkið nægt vatn eða sætir vökvatakmörkun.
- ef þú átt í erfiðleikum með þvaglát eða ert með stækkaðan blóðruhálskirtil.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú hefur áður fengið ofnæmisviðbrögð við bensasepíni, tolvaptani eða öðrum bensasepín afleiðum (t.d. benasepríli, conivaptani, fenoldópam mesýlati eða mirtasapíni), eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm sem nefnist erfðaríkjandi blöðrunýra (ADPKD).
- ef þú ert með sykursýki.

Nægjanleg vatnsdrykkja

Tolvaptan Accord leiðir til vatnstaps vegna þess að það eykur þvagmyndun þína. Þetta vökvatap kann að leiða til aukaverkana á borð við munnpurrk og þorsta og jafnvel til alvarlegra aukaverkana svo sem nýrnavandamála (sjá kafla 4). Því er mikilvægt að þú hafir aðgang að vatni og að þér sé kleift að drykkja nægjanlegt magn af vatni þegar þig þyrstir.

Börn og unglingar

Tolvaptan Accord er ekki ætlað börnum og unglingum (undir 18 ára aldri).

Notkun annarra lyfja samhliða Tolvaptan Accord

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um öll lyf sem eru fengin án lyfseðils.

Eftirfarandi lyf kunna að auka áhrif lyfsins:

- ketoconazole (gegn sveppasýkingum),
- makrólíðsýklalyf,
- diltiazem (til meðferðar á háum blóðþrýstingi og verkjum fyrir brjósti),
- önnur lyf sem auka saltmagn í blóði eða innihalda mikið salt.

Eftirfarandi lyf kunna að draga úr áhrifum lyfsins:

- barbitúröt (sem eru notuð til meðferðar á flogaveiki/flogum og vissum svefntruflunum),
- rífampicín (gegn berklum).

Þetta lyf kann að auka áhrif eftirfarandi lyfja:

- digoxín (notað til meðferðar á hjartsláttaróreglu og hjartabilun),
- dabíгатran etexílati (notað til blóðþynningar),
- metformín (notað til að meðhöndla sykursýki),
- súlfasalazín (notað til að meðhöndla bólgu í þörmum eða iktsýki).

Þetta lyf kann að draga úr áhrifum eftirfarandi lyfja:

- desmópressíns (notað til þess að auka blóðstorkuþætti).

Samt sem áður kann að vera í lagi fyrir þig að taka þessi lyf og Tolvaptan Accord saman. Læknirinn getur ákveðið hvað á við um þig.

Notkun Tolvaptan Accord með mat eða drykk

Forðist að drekka greipaldinsafa þegar Tolvaptan Accord er tekið.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má taka lyfið á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Nota þarf örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Tolvaptan Accord hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó kann það einstaka sinnum að valda þér svima eða máttleysi eða stuttu yfirliði.

Tolvaptan Accord inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Tolvaptan Accord

Notið lyfið alltaf eins og lækniinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Meðferð með Tolvaptan Accord hefst á sjúkrahúsi.
- Til meðferðar á blóðnatríumlækkun mun lækniinn byrja á 15 mg skammti og kann síðan að auka hann í að hámarki 60 mg til þess að ná æskilegum gildum natríums í sermi. Til eftirlits með áhrifum Tolvaptan Accord mun lækniinn taka blóðprufur reglulega. Til þess að unnt sé að ná æskilegum gildum natríums í sermi getur lækniinn í sumum tilfellum gefið minni skammt sem nemur 7,5 mg.
- Taktu inn töfluna með vatnsglasi án þess að tyggja.
- Taktu töflurnar inn einu sinni á dag, helst að morgni, með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið fleiri töflur en sem nemur ávísuðum skammti, **drekktu þá mikið af vatni og hafðu tafarlaust samband við lækniinn eða næsta sjúkrahús.** Mundu að taka lyfjapakkann með þér svo ljóst sé hvað þú hefur tekið inn.

Ef gleymist að taka Tolvaptan Accord

Ef þú gleymir að taka lyfið verður þú að taka inn skammtinn um leið og þú manst það á sama degi. Ef þú tekur ekki inn töfluna einn daginn, taktu þá venjulegan skammt næsta dag. **EKKI** á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Tolvaptan Accord

Ef þú hættir að taka inn Tolvaptan Accord kann það að leiða til þess að natríumskortur þinn taki sig upp aftur. Því skaltu aðeins hætta að taka inn Tolvaptan Accord ef þú tekur eftir aukaverkunum sem krefjast bráðrar læknishjálp (sjá kafla 4) eða ef lækniinn segir þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum getur þú haft bráða þörf fyrir læknishjál. Hættu að taka Tolvaptan Accord og hafðu strax samband við lækni eða farðu á næsta sjúkrahús ef:

- þér finnst erfitt að hafa þvaglát
- þú finnur fyrir bólgu í andliti, vörum eða tungu, kláða, almennum útbrotum, hvæsandi eða mäsandi öndun eða mæði (einkenni um ofnæmisviðbrögð).

Hafið samband við lækniinn ef eftirfarandi einkenni koma fram: Þreyta, lystarleysi, óþægindi hægra megin í efri hluta kviðar, dökkun þvags eða gula (gulnun húðar eða augna).

Aðrar aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði
- þorsti
- hröð hækkun natríum gilda.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- óhófleg vatnsdrykkja
- vatnstap
- há gildi natríums, kalíums, kreatíníns, þvagsýru og blóðsykurs
- lækkuð blóðsykursgildi
- minnkuð matarlyst
- yfirlið
- höfuðverkur
- sundl
- lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp
- hægðatregða
- niðurgangur
- munnþurrkur
- óreglulegar húðblæðingar
- kláði
- aukin þörf á að hafa þvaglát, eða hafa þvaglát oft
- þreyta, almennur slappleiki
- hiti
- almenn vanlíðan
- blóð í þvagi
- hækkuð lifrarensím í blóði
- hækkuð kreatíníngildi í blóði.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- breytt bragðskyn
- nýrnavandamál.

Tíðni ekki þekkt(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

- ofnæmisviðbrögð (sjá hér að framan)
- lifrarkvillar
- bráð lifrabílan
- hækkun lifrarensíma.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tolvaptan Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „Fyrnist“ og á hverri þynnu eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tolvaptan Accord inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tolvaptan.
Tolvaptan Accord 7,5 mg töflur: Hver tafla inniheldur 7,5 mg af tolvaptan.
Tolvaptan Accord 15 mg töflur: Hver tafla inniheldur 15 mg af tolvaptan.
Tolvaptan Accord 30 mg töflur: Hver tafla inniheldur 30 mg af tolvaptan.
- Önnur innihaldsefni eru laktósamónóhýdrat, maísterkja, örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat, natríumkroskaramellósi, hýdroxýprópýlsellulósi, indígókarmín állakk (E132).

Lýsing á útliti Tolvaptan Accord og pakkningastærðir

Tolvaptan Accord 7,5 mg: Ljósbláar til bláar, kringlóttar, tvíkúptar, óhúðaðar töflur með áletruninni „MT“ á annarri hliðinni og „18“ á hinni, u.þ.b. 5,0 mm í þvermál.

Tolvaptan Accord 15 mg: Ljósbláar til bláar, þríhyrndar, tvíkúptar, óhúðaðar töflur með áletruninni „MT“ á annarri hliðinni og „7“ á hinni, u.þ.b. 6,7 × 6,3 × 3,3 mm að stærð.

Tolvaptan Accord 30 mg: Ljósbláar til bláar, kringlóttar, tvíkúptar, óhúðaðar töflur með áletruninni „MT“ á annarri hliðinni og „8“ á hinni, u.þ.b. 8,1 mm í þvermál.

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg töflur eru fáanlegar sem 7 x 1, 10 x 1, 28 x 1, 30 x 1 tafla í PVC/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.