

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 7,5 mg tolvaptano (*tolvaptanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 17,5 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Tolvaptan Accord 15 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg tolvaptano (*tolvaptanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 35 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Tolvaptan Accord 30 mg tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg tolvaptano (*tolvaptanum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 70 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletės

Nuo melsvos iki mėlynos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos nedengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „MT“, o kitoje pusėje – „18“. Apytikslis tabletės dydis 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletės

Nuo melsvos iki mėlynos spalvos, trikampės, abipus išgaubtos nedengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „MT“, o kitoje pusėje – „7“. Apytikslis tabletės dydis 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletės

Nuo melsvos iki mėlynos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, nedengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „MT“, o kitoje pusėje – „8“. Apytikslis tabletės dydis 8,1 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Tolvaptanas skirtas suaugusiųjų hiponatremijos, išsivysčiusios dėl sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromo (SADHSS), gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozės titravimo metu atidžiai stebima natrio koncentracija kraujo serume ir kraujo tūris (žr. 4.4 skyrių), todėl gydyti tolvaptanu reikia pradėti ligoninėje.

Dozavimas

Tolvaptano vartojimą reikia pradėti, skiriant 15 mg dozę vieną kartą per parą. Dozę galima didinti iki didžiausios toleruojamos 60 mg dozės, skiriamos vieną kartą per parą, kol bus pasiekta pageidaujama natrio koncentracija serume.

Pacientams, kuriems padidėjusi per greitos natrio korekcijos rizika, pvz., onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams, esant labai žemai pradinei natrio koncentracijai serume, vartojantiems diuretikus ar vartojantiems natrio papildus, reikia apsvarstyti 7,5 mg dozę (žr. 4.4 skyrių).

Titruojant dozę reikia stebėti natrio koncentraciją pacientų kraujo serume ir kraujo tūrį (žr. 4.4 skyrių). Jei natrio koncentracijos serume reikšmės gerėja nepakankamai, būtina pagalvoti apie kitas gydymo galimybes: arba vietoj tolvaptano, arba papildomas – kartu su tolvaptanu. Naudojant tolvaptaną kartu su kitomis gydymo priemonėmis gali padidėti per greitos natrio koncentracijos kraujo serume korekcijos rizika (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jei natrio koncentracija kraujo serume didėja tinkamai, pacientus reikia stebėti dėl kitų kartu pasireiškiančių ligų ir reguliariai matuoti natrio koncentraciją kraujyje bei spręsti dėl tolimesnio gydymo tolvaptanu poreikio. Hiponatremijos atveju apie gydymo trukmę sprendžiama pagal kartu pasireiškiančią ligą ir jos gydymą. Manoma, kad gydymas tolvaptanu turi būti tęsiamas tol, kol kartu pasireiškianti liga bus tinkamai gydoma arba iki to laiko, kai hiponatremija kliniškai nebepasireišk.

Tolvaptano negalima vartoti su greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Inkštų funkcijos sutrikimas

Tolvaptano negalima skirti pacientams, kuriems pasireiškia anurija (žr. 4.3 skyrių). Nebuvo atlikta tolvaptano tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškė sunkus inkštų nepakankamumas. Veiksmingumas ir saugumas šioje grupėje nėra gerai ištirtas.

Turimais duomenimis, dozės keisti nereikia tada, kai pasireiškia lengvo arba vidutinio sunkumo inkštų funkcijos sutrikimas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Nėra informacijos apie pacientus, sergančius sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (*Child-Pugh C* klasė). Šiems pacientams dozę reikia keisti atsargiai ir stebėti elektrolitų koncentracijas bei kraujo tūrį (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia lengvo arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A* ir *B* klasės), dozės koreguoti nereikia.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Tolvaptano saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams dar neištirti. Tolvaptano nerekomenduojama vartoti vaikams.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Geriau vartoti ryte, neatsižvelgiant į valgymą. Tabletes reikia nuryti nekramčius, užgeriant stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba benzazepinui ar benzazepino dariniams (žr. 4.4 skyrių)
- Anurija
- Tūrio sumažėjimas

- Hipovoleminė hiponatremija
- Hipernatremija
- Pacientai, kurie nejaučia troškulio
- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių)
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių)

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Skubus natrio koncentracijos žymaus padidėjimo serume poreikis

Nebuvo atlikta tolvaptano tyrimo, esant skubiam natrio koncentracijos žymaus padidėjimo serume poreikiui. Reikia svarstyti apie tokių pacientų alternatyvaus gydymo galimybes.

Priėjimas prie geriamo vandens

Vartojant tolvaptano gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų dėl skysčių netekimo, pvz., troškulys, burnos sausumas ir dehidratacija (žr. 4.8 skyrių). Todėl pacientams vanduo turi būti prieinamas, kad jie galėtų pakankamai atsigerti. Jei tolvaptanas skiriamas pacientams, kuriems skysčių vartojimas ribojamas, reikia būti atsargiems, kad skysčių netekimas pacientų organizme nebūtų per didelis.

Dehidratacija

Būtina stebėti voleminę tolvaptaną vartojantiems pacientams, nes dėl gydymo tolvaptanu gali pasireikšti sunki dehidratacija, tai yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorius. Jei dehidratacija tampa akivaizdi, imkitės atitinkamų priemonių, kurios gali apimti poreikį pertraukti arba sumažinti tolvaptano dozę ir padidinti skysčių vartojimą.

Šlapimo takų obstrukcija

Šlapimo išsiskyrimas turi būti užtikrintas. Pacientams, kuriems yra dalinė šlapimo takų obstrukcija, pavyzdžiui, esant prostatos hipertrofijai ar sutrikusiam šlapinimuisi, yra didesnė ūminio šlapimo susilaikymo rizika.

Skysčių ir elektrolitų balansas

Ypač atidžiai reikia stebėti visų pacientų ir ypač tų, kuriems pasireiškia inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimai, skysčių ir elektrolitų būklę. Tolvaptano vartojimas gali per greitai padidinti natrio koncentraciją kraujo serume (≥ 12 mmol/l per 24 valandas, žr. informaciją toliau); todėl būtina atidžiai stebėti visų pacientų natrio koncentraciją kraujo serume nuo gydymo pradžios praėjus ne vėliau kaip 4–6 valandoms. Per pirmąsias 1–2 dienas ir laikotarpį iki tolvaptano dozės stabilizavimo, mažiausiai kas 6 valandas, būtina stebėti pacientų natrio koncentraciją kraujo serume ir kraujo tūrį.

Per greita natrio koncentracijos kraujo serume korekcija

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą natrio koncentracija kraujo serume yra labai maža, gali būti didesnė rizika per greitos natrio koncentracijos kraujo serume korekcijos.

Per greita hiponatremijos korekcija (padidėjimas ≥ 12 mmol/l per 24 valandas) gali sukelti osmosinę demielinizaciją, kuri pasireiškia dizartrija, mutizmu, disfagija, letargija, afekciniais pokyčiais, spazmine tetraplegija, traukuliais, koma arba mirtimi. Todėl, pradėjus gydymą, reikia atidžiai stebėti pacientų natrio koncentraciją kraujo serume ir kraujo tūrį (žr. aukščiau).

Siekiant sumažinti hiponatremijos per greitos korekcijos riziką, natrio koncentraciją reikia didinti mažiau nei nuo 10 mmol/l per 24 valandas iki 12 mmol/l per 24 valandas ir mažiau nei 18 mmol/l per 48 valandas. Todėl ankstyvoje gydymo fazėje korekcijai taikomos atsargesnės ribos.

Jei natrio koncentracijos korekcija atitinkamai po vaistinio preparato pavartojimo per pirmąsias 6 valandas viršija 6 mmol/l arba per pirmąsias 6–12 valandų – 8 mmol/l, reikia pagalvoti, kad natrio koncentracijos korekcija kraujo serume gali būti per greita. Šiems pacientams reikia dažniau stebėti natrio koncentraciją kraujo serume ir rekomenduojama jiems skirti hipotoninį tirpalą. Jeigu natrio

koncentraciją kraujo serume didėja ≥ 12 mmol/l per 24 valandas arba ≥ 18 mmol/l per 48 valandas, gydymą tolvaptanu reikia sustabdyti arba nutraukti ir paskirti hipotoninį tirpalą.

Pacientams, kuriems yra didesnė demielinizacijos sindromo rizika, pavyzdžiui, kai yra hipoksija, alkoholizmas, mitybos nepakankamumas, natrio koncentracijos korekcijos tinkamas greitis gali būti mažesnis nei pacientams, kuriems nėra rizikos veiksnių; šiems pacientams korekcijos greitį reikia reguliuoti labai atsargiai.

Pacientai, kuriems prieš pradedant gydymą tolvaptanu buvo skiriamas kitas gydymas nuo hiponatremijos arba kiti natrio koncentraciją kraujo serume didinantys vaistiniai preparatai (žr. 4.5 skyrių) turi būti gydomi labai atsargiai. Šiems pacientams dėl potencialaus papildomo poveikio gali būti didesnė greitos natrio koncentracijos serume korekcijos rizika per pirmąsias 1-2 gydymo dienas.

Tolvaptaną kartu su kitu gydymu nuo hiponatremijos ir natrio koncentraciją kraujo serume didinančiais vaistiniais preparatais skirti nerekomenduojama kaip pradinį gydymą arba pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą natrio koncentracija kraujo serume yra labai maža (žr. 4.5 skyrių).

Cukrinis diabetas

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurių gliukozės koncentracija yra padidėjusi (pvz., virš 300 mg/dl), gali pasireikšti pseudohiponatriemija. Prieš gydant tolvaptanu ir gydymo metu reikia paneigti šios būklės buvimo galimybę. Tolvaptanas gali sukelti hiperglikemiją (žr. 4.8 skyrių). Todėl reikia atidžiai prižiūrėti pacientus, kurie serga cukriniu diabetu. Tai ypač aktualu gydant II tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus, kurių būklė nėra tinkamai sureguliuota.

Idiosinkrazinis toksinis poveikis kepenims

Tolvaptano sukeltas kepenų pažeidimas buvo stebimas atliekant klinikinius tyrimus, kurių metu buvo tiriama ilgalaikis tolvaptano vartojimas kitokiai indikacijai (autosominei dominuojančiai policistinei inkstų ligai [ADPIL]) didesnėmis dozėmis nei pagal patvirtintą indikaciją (žr. 4.8 skyrių).

Poregistraciniu laikotarpiu skiriant tolvaptano ADPIL gydyti gauta duomenų apie ūminį kepenų nepakankamumą, dėl kurio reikėjo persodinti kepenis (žr. 4.8 skyrių).

Šių klinikinių tyrimų metu 3 pacientams, kurie buvo gydomi tolvaptanu, buvo stebimas kliniškai reikšmingas alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas serume (daugiau nei 3 kartus už viršutinę normos ribą [VNR]) bei kliniškai reikšmingas bendrojo bilirubino kiekio padidėjimas serume (daugiau nei 2 kartus už VNR). Be to, reikšmingas ALT aktyvumo padidėjimas dažniau buvo stebimas pacientams, kurie buvo gydomi tolvaptanu [4,4 % (42/958)] palyginti su pacientais, vartojusiais placebo [1,0 % (5/484)]. Asparagininės transaminazės aktyvumo serume padidėjimas ($> 3 \times$ VNR (viršutinė normos riba)) stebėtas 3,1 % (30/958) tolvaptaną vartojusių pacientų ir 0,8 % (4/484) placebo vartojusių pacientų. Dauguma kepenų fermentų pokyčių buvo stebimi per pirmuosius 18 gydymo mėnesių. Nutraukus gydymą tolvaptanu, padidėjimas palaipsniui išnykdavo. Šie duomenys gali reikšti, kad tolvaptanas gali sukelti negrįžtamą ir galimai mirtiną kepenų pažeidimą.

Tolvaptano saugumo po pateikimo į rinką tyrimo metu, gydant hiponatremiją, antrinę dėl SADHSS, buvo stebėti keli kepenų sutrikimo ir padidėjusio transaminazių aktyvumo atvejai (žr. 4.8 skyrių).

Tolvaptaną vartojantiems pacientams, kurie pranešė apie kepenų pažeidimo simptomus, įskaitant nuovargį, anoreksiją, nemalonius pojūčius dešinėje viršutinėje pilvo dalyje, tamsų šlapimą, ar gelta, reikia nedelsiant atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Jeigu yra įtariamas kepenų pažeidimas, reikia nedelsiant nutraukti tolvaptano vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą bei atlikti tyrimus, kurie padėtų nustatyti galimą pažeidimo priežastį. Pakartotinai pacientų gydyti tolvaptanu negalima, nebent aiškiai nustatoma, kad kepenų pažeidimas yra nesusijęs su gydymu tolvaptanu.

Anafilaksija

Remiantis patirtimi, įgyta po vaistinio preparato registracijos, paskyrus tolvaptaną anafilaksija (įskaitant anafilaksinį šoką ir generalizuotą išbėrimą) pasireiškė labai retai. Gydomo metu pacientus reikia atidžiai stebėti. Pacientams, kuriems diagnozuota padidėjusio jautrumo benzazepinams arba benzazepino dariniams (pvz., benazepriliui, konivaptanui, fenoldopamo mezilatui arba mirtazapinui) reakcijų, gali kilti padidėjusio jautrumo tolvaptanui reakcijų (žr. 4.3 skyrių).

Kilus anafilaksinei reakcijai ar kitokiai sunkiai alerginei reakcijai, reikia nedelsiant nutraukti tolvaptano vartojimą ir pradėti tinkamą gydymą. Kadangi padidėjęs jautrumas yra kontraindikacija (žr. 4.3 skyrių), jei pasireiškė anafilaksinė reakcija ar kitokia sunki alerginė reakcija, gydymo niekada negalima atnaujinti.

Laktozė

Tolvaptano sudėtyje yra pagalbinės medžiagos laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojimas kartu su kitu gydymu nuo hiponatremijos ir natrio koncentraciją serume didinančiais vaistiniais preparatais

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose kartu būtų vartojamas tolvaptanas ir kitas gydymas nuo hiponatremijos, toks kaip hipertoninis natrio chlorido tirpalas, geriamieji natrio preparatai ar natrio koncentraciją kraujo serume didinantys vaistiniai preparatai, patirties nėra. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra daug natrio, pavyzdžiui, šnypščiosios skausmą malšinančios tabletės ir tam tikri natrio sudėtyje turintys vaistiniai preparatai nuo dispepsijos taip pat gali padidinti natrio koncentraciją kraujo serume. Tolvaptano vartojimas kartu su kitu gydymu nuo hiponatremijos arba kitais natrio koncentraciją kraujo serume didinančiais vaistiniais preparatais gali sukelti padidėjusią greitos natrio koncentracijos kraujo serume korekcijos riziką (žr. 4.4 skyrių) ir todėl nerekomenduojamas kaip pradinis gydymas arba pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą natrio koncentracija kraujo serume yra labai maža, nes dėl greitos natrio koncentracijos kraujo serume korekcijos gali kilti osmosinės demielinizacijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis tolvaptano farmakokinetikai

CYP3A4 inhibitoriai

Pavartojus stipriai veikiančių CYP3A4 inhibitorių, tolvaptano koncentracija plazmoje padidėjo iki 5,4 karto po laiko-koncentracijos kreivės (AUC) esančiame plote. Kartu su tolvaptanu skirti CYP3A4 inhibitorius (pvz., ketokonazolą, makrolidinius antibiotikus, diltiazemą) reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Vartojant tolvaptaną su greipfrutų sultimis, tolvaptano ekspozicija padidėjo 1,8 karto. Pacientai, vartojantys tolvaptaną, turi vengti gerti greipfrutų sultis.

CYP3A4 induktoriai

Pavartojus CYP3A4 induktorių, tolvaptano koncentracija plazmoje sumažėjo iki 87 % (AUC). Skirti CYP3A4 induktorius (pvz., rifampiciną, barbitūratų) kartu su tolvaptanu reikia atsargiai.

Tolvaptano poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

CYP3A4 substratai

CYP3A4 substrato tolvaptano skyrimas sveikiems asmenims neturėjo įtakos kai kurių kitų CYP3A4 substratų (pvz., varfarino arba amjodarono) koncentracijai plazmoje. Lovastatino koncentraciją

plazmoje tolvaptanas padidino nuo 1,3 karto iki 1,5 karto. Nors šis padidėjimas kliniškai nereikšmingas, jis rodo, kad tolvaptanas gali padidinti CYP3A4 substratų ekspoziciją.

Nešiklių substratai

P-glikoproteino substratai

Tyrimai *in vitro* rodo, kad tolvaptanas yra P-glikoproteino (P-gp) substratas ir konkurencinis inhibitorius. Pastovios digoksino koncentracijos padidėjo (1,3 karto – didžiausia nustatyta koncentracija plazmoje [C_{max}] ir 1,2 karto – plotas po koncentracijos plazmoje – laiko kreive dozavimo laikotarpiu [AUC_t]), kai digoksinas buvo skiriamas su keliomis 60 mg tolvaptano dozėmis kartą per parą. Todėl reikia gydyti atsargiai ir įvertinti, ar pacientams, kuriems skiriama digoksino ar kitų siauro terapinio lango P-gp substratų (pvz., dabigatrano eteksilato), nebus per didelio poveikio, kai gydoma tolvaptanu.

BCRP ir OCT1

Tolvaptaną (90 mg) skyrus kartu su BCRP substratu rozuvastatinu (5 mg), rozuvastatino C_{max} ir AUC_t padidėjo atitinkamai 54 % ir 69 %. Jei BCRP substratai (pvz., sulfasalazinas) skiriami kartu su tolvaptanu, pacientus reikia gydyti atsargiai ir įvertinti, ar nesustiprėjo šių vaistinių preparatų poveikis. Jei OCT1 substratai (pvz., metforminas) skiriami kartu su tolvaptanu, pacientus reikia gydyti atsargiai ir įvertinti, ar nesustiprėjo šių vaistinių preparatų poveikis.

Diuretikai

Nors neatrodo, kad yra sinergistinis arba pridėtinis tolvaptano ir kilpinių bei tiazidinių diuretikų vartojimo kartu poveikis, kiekvienos grupės medžiaga gali sukelti sunkią dehidrataciją, tai yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorius. Jei dehidratacija arba inkstų funkcijos sutrikimas tampa akivaizdus, imkitės atitinkamų priemonių, kurios gali apimti poreikį pertraukti arba sumažinti tolvaptano ir (arba) diuretikų dozę, padidinti skysčių vartojimą, įvertinti ir imtis priemonių dėl kitų galimų inkstų funkcijos sutrikimo arba dehidratacijos priežasčių.

Vartojimas kartu su vazopresino analogais

Kartu su akvaretinio poveikiu inkstams, tolvaptanas blokuoja kraujagyslių vazopresino V2 receptorių, kurie dalyvauja atpalaiduojant krešėjimo faktorius (pvz., von Willebrand'o faktorius) iš endotelio ląstelių. Todėl vazopresino analogų, tokių kaip desmopresinas, poveikis gali būti susilpnėjęs pacientams, vartojantiems šiuos analogus siekiant išvengti arba kontroliuoti kraujavimą, kai jie vartojami kartu su tolvaptanu,

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie tolvaptano vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Tolvaptano negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo tolvaptanu metu.

Žindymas

Nežinoma, ar tolvaptanas išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tolvaptanas išsiskiria į gyvūnų pieną (smulkiau žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Tolvaptano negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė poveikį vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tolvaptanas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau vairuojant ir valdant mechanizmus, reikia atsižvelgti į tai, kad kartais gali atsirasti galvos svaigimas, nuovargis ar alpimas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tolvaptano nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo įvertinimas gydant SADHSS remiasi 3 294 pacientų, kurie buvo gydomi tolvaptanu, klinikinių tyrimų duomenų bazės duomenimis ir jie atitinka veikliosios medžiagos farmakologines savybes. Farmakodinaminiu požiūriu nuspėjamos ir dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos yra troškulys, burnos sausumas ir polikiurija, pasireiškusių apie 18 %, 9 % ir 6 % pacientų.

Nepageidaujamos reakcijos, pateikiamos lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis klinikiniuose tyrimuose apibūdinamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta po vaistinio preparato pateikimo į rinką, dažnio nustatyti negalima, nes apie jas gauti spontaniniai pranešimai. Todėl šių nepageidaujamų reiškinių dažnis vertinamas kaip „dažnis nežinomas“.

Organų sistemų klasė	Dažnis			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai				anafilaksinis šokas, generalizuotas išbėrimas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		polidipsija, dehidratacija, hiperkalemija, hiperglikemija, hipoglikemija ¹ , hipernatremija ¹ , hiperurikemija ¹ , sumažėjęs apetitas		
Nervų sistemos sutrikimai		sinkopė ¹ , galvos skausmas ¹ , svaigulys ¹	skonio jutimo sutrikimas	
Kraujagyslių sutrikimai		ortostatinė hipotenzija		
Virškinimo trakto sutrikimai	pykinimas	vidurių užkietėjimas, viduriavimas ¹ , burnos sausumas		
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		ekchimozė, niežėjimas	niežintis išbėrimas ¹	

Organų sistemų klasė	Dažnis			
	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		poliakiurija, poliurija	inkstų funkcijos sutrikimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	troškulys	astenija, karščiavimas, negalavimas ¹		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai				kepenų sutrikimai ² , ūminis kepenų nepakankamumas ³
Tyrimai		kraujas šlapime ¹ , alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių) ¹ , aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių) ¹ , padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	padidėjęs bilirubino kiekis (žr. 4.4 skyrių) ¹	padidėjęs transaminazių aktyvumas ²
Chirurginės ir terapinės procedūros	per greitą hiponatremijos korekciją, kartais sukelianti neurologinius simptomus			

¹ stebėta klinikiniuose tyrimuose, kuriuose vertinamos kitos indikacijos

² iš saugumo tyrimo po pateikimo į rinką, kai skiriama antrinei dėl SADHSS hiponatremijai

³ pastebėta po tolvaptano, skiriamo ADPIL gydyti, pateikimo į rinką. Reikėjo persodinti kepenis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Greita hiponatremijos korekcija

Tolvaptano saugumo po pateikimo į rinką tyrime, kai skiriama antrinei dėl SADHSS hiponatremijai, įskaitant didelę dalį pacientų su augliais (ypač smulkialąsteliu plaučių vėžiu), pacientus, kurių žema pradinė natrio koncentracija serume bei pacientai, kurie kartu vartoja diuretikus ir (arba) natrio chlorido tirpalą, buvo nustatytas aukštesnis greitos hiponatremijos korekcijos dažnis klinikiniuose tyrimuose.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu sveiki savanoriai gerai toleravo vienkartinės dozės iki 480 mg ir keletą kartų per parą skiriamas dozės iki 300 mg per parą, gydant 5 dienas. Specifinio priešnuodžio apsinuodijus

tolvaptanu nėra. Galima numatyti, kad ūminio perdozavimo požymiai ir simptomai galėtų būti tokie pat, kaip per didelio farmakologinio poveikio požymiai: padidėjusi natrio koncentracija serume, poliurija, troškulys ir dehidratacija / hipovolemija (profuzinis ir ilgalaikis vandens išsiskyrimas).

Rekomenduojama įvertinti pacientų, kuriems įtariamas tolvaptano perdozavimas, gyvybinius požymius, elektrolitų koncentracijas, EKG ir volemiją. Būtina tęsti atitinkamą vandens ir (arba) elektrolitų korekciją, kol sumažės vandens išsiskyrimas. Dializė tolvaptanui šalinti gali būti neveiksminga, nes jis labai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (> 98 %).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – diuretikai, vazopresino antagonistai, ATC kodas – C03XA01

Veikimo mechanizmas

Tolvaptanas yra selektyvus vazopresino antagonistas, kuris specifiskai blokuoja arginino vazopresino (AVP) jungimąsi prie nefrono distalinių kanalėlių V2 receptorių. Tolvaptano afinitetas žmogaus V2 receptoriams yra 1,8 karto didesnis nei natūralaus AVP.

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems skiriant tolvaptano dozes nuo 7,5 mg iki 120 mg per burną, per 2 valandas reikšmingai padidėjo šlapimo išsiskyrimo greitis. Po vienkartinės nuo 7,5 mg iki 60 mg geriamos dozės, paros šlapimo tūris padidėjo priklausomai nuo dozės, kai paros tūriai buvo 3 – 9 litrai. Visoms dozėms, šlapimo išsiskyrimo greitis sugrįžo į pradinį lygį po 24 valandų. Vartojant vienkartinės nuo 60 mg iki 480 mg dozes, per 0-12 valandų išsiskyrė vidutiniškai apie 7 litrus šlapimo, nepriklausomai nuo dozės. Skiriant reikšmingai didesnes tolvaptano dozes, gaunamas ilgiau išliekantis atsakas, nesikeičiant išsiskyrimo apimčiai, nes veikioji tolvaptano koncentracija išlieka ilgesnį laiką.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Hiponatremija

2 pagrindinių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų metu iš viso 424 pacientams, kuriems dėl įvairių priežasčių (širdies nepakankamumo [ŠN], kepenų cirozės, SADHSS ir kt.) pasireiškė euvoleminė arba hipervoleminė hiponatremija (natrio koncentracija serume < 135 mEq/l), tolvaptanas (n = 216) arba placebo (n = 208) buvo skiriamas 30 dienų, pradinė dozė buvo 15 mg per parą. Dozę buvo galima didinti iki 30 mg per parą ir 60 mg per parą, priklausomai nuo atsako, naudojant 3 dienų titravimo schemą. Tyrimo pradžioje natrio koncentracija buvo 129 mEq/l (diapazonas – nuo 114 mEq/l iki 136 mEq/l).

Pirminė vertinamoji baigtis šiuose tyrimuose buvo vidutinis paros AUC rodiklis, keičiantis serumo natrio koncentracijai nuo pradinės iki 4-os dienos ir nuo pradinės iki 30-os dienos. Tolvaptanas buvo pranašesnis už placebo (p < 0,0001) abiejų laikotarpių metu abiejuose tyrimuose. Šis poveikis nustatytas visiems pacientams, sunkių atvejų (natrio koncentracija serume: < 130 mEq/l) ir lengvų atvejų (natrio koncentracija serume: nuo 130 mEq/l iki < 135 mEq/l) pogrupiuose ir visų ligos etiologinių veiksnių pogrupiuose (pvz., širdies nepakankamumo, cirozės, SADHSS ir kt.). Nutraukus gydymą po 7 dienų, natrio rodikliai sumažėjo iki koncentracijos, lygios koncentracijai pacientų, kuriems buvo skiriamas placebo.

Po 3 gydymo dienų atlikus dviejų tyrimų bendrąją analizę, nustatyta, kad natrio koncentracija serume tolvaptano grupėje normalizavosi 5 kartus dažniau nei placebo grupėje (49 % ir 11 %). Šis poveikis išliko iki 30-os dienos, kai normali koncentracija dažniau išliko tolvaptano pacientų grupėje, lyginant su placebo grupe (60 % ir 27 %). Šis atsakas nustatytas pacientams, nepriklausomai nuo lydinčios ligos. Savarankiškai atliekamo sveikatos būklės vertinimo rezultatai, gauti įvertinus psichikos sutrikimų rodiklius pagal SF-12 sveikatos klausimyną, buvo statistiškai reikšmingi ir nustatytas kliniškai reikšmingas pagerėjimas, gydymui skiriant tolvaptaną, lyginant su placebo.

Ilgalaikio tolvaptano vartojimo saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo vertinami, iki 106 savačių laikotarpiu atliekant pacientų (bet kokios etiologijos), kurie anksčiau dalyvavo viename iš pagrindinių hiponatremijos tyrimų, klinikinį tyrimą. Atvirame, tęsiniame tyrime gydymas tolvaptanu buvo pradėtas su 111 pacientų, neatsižvelgiant į jų ankstesnes atsitiktines imtis. Natrio koncentracijos serume pagerėjimas buvo stebimas nuo pat pirmos dienos pradėjus dozės skyrimą ir išliko gydymo metu atliekant vertinimus iki 106 savaitės. Nutraukus gydymą, natrio koncentracija serume sumažėjo iki apytiksliai pradinių reikšmių, nepaisant grįžimo prie standartinės gydymo priežiūros.

Pilotiniame, atsitiktinių imčių (1:1:1) dvigubai koduotame tyrime su 30 pacientų, kuriems buvo antrinė dėl SADHSS hiponatremija, buvo vertinta tolvaptano farmakodinamika po vienkartinės 3,75 mg, 7,5 mg ir 15 mg dozės. Rezultatai buvo labai kintami su dideliu persidengimu tarp dozės grupių; pokyčiai reikšmingai nekoreliavo su tolvaptano ekspozicija. Vidutiniai maksimalūs serumo natrio pokyčiai buvo didžiausi po 15 mg dozės (7,9 mmol/l), tačiau vidutiniai maksimalūs pokyčiai buvo didžiausi vartojant 7,5 mg dozę (6,0 mmol/l). Individualūs didžiausi serumo natrio padidėjimai neigiamai koreliavo su skysčių balansu; vidutinis skysčių balanso pokytis parodė nuo dozės priklausomą sumažėjimą. Vidutinis suminio šlapimo tūrio ir šlapimo išsiskyrimo pokytis nuo pradinio lygio buvo 2 kartus didesnis vartojant 15 mg dozę, palyginus su 7,5 mg ir 3,75 mg dozės, kurių atsakas buvo panašus.

Širdies nepakankamumas

EVEREST (Vazopresino antagonizmo veiksmingumas širdies nepakankamumo tyrime su tolvaptanu) buvo ilgalaikių rezultatų, dvigubai aklas, kontroliuojamasis klinikinis tyrimas su pacientais, kurie buvo gydomi ligoninėje dėl ŠN pablogėjimo ir esant per didelio skysčių susikaupimo simptomams. Ilgalaikių rezultatų tyrimo metu viso 2 072 pacientams buvo skiriama 30 mg tolvaptano, laikantis priežiūros standartų (PS), ir 2 061 pacientui buvo skiriamas placebo, laikantis PS. Pirminis tyrimo objektas buvo gydymo tolvaptanu + PS bei gydymo placebo + PS poveikio palyginimas mirties dėl bet kokių priežasčių atvejų metu ir pirmo mirties atvejo dėl širdies ir kraujagyslių susirgimo (ŠK) metu ar patekus į ligoninę dėl ŠN. Gydymas tolvaptanu nepasižymėjo palankiu ar nepalankiu statistiškai reikšmingu poveikiu, vertinant bendrą išgyvenamumą arba nustatant mirštamumą dėl ŠK ar gydymo ligoninėje dėl ŠN kombinuotą vertinimo kriterijų ir kliniškai neįrodė svarbios naudos.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tolvaptano tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis hiponatremijai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus tolvaptano, jis greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus maždaug 2 valandoms po dozės vartojimo. Tolvaptano absoliutus biologinis prieinamumas yra apie 56 %. 60 mg dozę vartojant kartu su labai riebiu maistu, didžiausia koncentracija plazmoje padidėja 1,4 karto, o AUC ir šlapimo išsiskyrimas nesikeičia. Po vienkartinės ≥ 300 mg dozės didžiausios koncentracijos plazmoje stabilizuojasi, galbūt dėl absorbcijos prisotinimo.

Pasiskirstymas

Tolvaptanas jungiasi (98 %) prie plazmos baltymų, šis procesas yra grįžtamas.

Biotransformacija

Tolvaptanas smarkiai metabolizuojamas kepenyse. Su šlapimu nepakitusioje formoje išsiskiria mažiau kaip 1 % veikliosios medžiagos.

Tyrimai *in vitro* rodo, kad tolvaptanas arba jo oksibutyrinis metabolitas gali slopinti OATP1B1, OAT3, BCRP ir OCT1 nešiklius. Rozuvastatino (OATP1B1 substrato) arba furozemido (OAT3 substrato) vartojimas sveikiems asmenims, kurių oksibutiro rūgšties metabolito (OATP1B1 ir OAT3

inhibitorius) koncentracija plazmoje yra padidėjusi, reikšmingai nepakeitė rozuvastatino ar furozemido farmakokinetikos (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Galutinės pusinės eliminacijos laikas yra apie 8 valandos, stabili tolvaptano koncentracija gaunama po pirmosios dozės.

Eksperimentų, atliekamų su tolvaptanu, žymėtu radioaktyviosiomis medžiagomis, nustatyta, kad 40 % radioaktyvumo nustatyta šlapime ir 59 % – išmatose, kur nepakitusio tolvaptano radioaktyvumas buvo 32 %. Tolvaptanas yra tik nedidelė plazmos sudėtinė dalis (3 %).

Tiesinis pobūdis

Nuo 7,5 mg iki 60 mg tolvaptano dozių farmakokinetika yra tiesinė.

Farmakokinetika specialiose pacientų grupėse

Amžius

Amžius tolvaptano klirensui reikšmingos įtakos neturi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Poveikis tolvaptano farmakokinetikai lengvo ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimų atvejais (*Child-Pugh* A ir B klasės) buvo tiriamas 87 pacientams, kurie sirgo įvairios kilmės kepenų ligomis. Skiriant nuo 5 mg iki 60 mg dozes, kliniškai reikšmingų klirenso pokyčių nenustatyta. Turima labai nedaug informacijos apie pacientus, kuriems pasireiškė sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* C klasė).

Populiacijos farmakoninietinėje analizėje tiriant pacientus, sergančius kepenų edema, tolvaptano AUC pacientams, kuriems pasireiškė sunkus (*Child-Pugh* C klasė) ir lengvas arba vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* A ir B klasės) kepenų nepakankamumas, buvo 3,1 kartų ir 2,3 kartų didesnis nei sveikiems asmenims.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Analizuojant pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, pacientų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi nedaug (kreatinino klirensas [C_{cr}] – nuo 50 ml/min iki 80 ml/min) arba vidutiniškai (C_{cr} – nuo 20 ml/min iki 50 ml/min), grupių farmakokinetiką, tolvaptano koncentracijos reikšmingai nesiskyrė nuo tų pacientų, kurių inkstų funkcija buvo normali (C_{cr} nuo 80 ml/min iki 150 ml/min). Tolvaptano veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių kreatinino klirensas siekė < 10 ml/min, nebuvo vertinamas ir todėl nėra žinomas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo arba galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Nustatytas teratogeninis poveikis triušiams, skiriant po 1 000 mg/kg per parą (ekspozicija 3,9 kartų didesnė žmonėms, vartojant 60 mg dozę, remiantis AUC rodikliais). Teratogeninio poveikio triušiams nenustatyta, skiriant 300 mg/kg per parą (ekspozicija iki 1,9 kartų didesnė žmonėms, vartojant 60 mg dozę, remiantis AUC rodikliu). Atlikus žiurkių tyrimus iki vaikavimosi ir po jo, buvo stebimas kaulėjimo sulėtėjimas ir mažesnis jauniklių svoris, skiriant didelę 1 000 mg/kg dozę per parą. Du vaisingumo tyrimai su žiurkėmis parodė poveikį tėvų kartai (sumažėjęs pašaro suvartojimas ir kūno svorio padidėjimas, seilėjimasis), tačiau tolvaptanas neturi įtakos patinų reprodukcinėi funkcijai, todėl neturi poveikio vaisiui. Abiejų tyrimų metu pastebėtas sutrikęs patelių rudos ciklas. Nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), vertinant poveikio patelių reprodukcijai lygį (100 mg/kg/d.), buvo apie 6,7 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms vartojant 60 mg dozę, remiantis AUC rodikliu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė
Kukurūzų krakmolas
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletės tiekiamos po 7x1, 10x1, 28x1 ar 30x1 tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse PVC/Al plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1719/001-012

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Lenkija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletės
tolvaptanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 7,5 mg tolvaptano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsamesnė informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

7 × 1 tabletė
10 × 1 tabletė
28 × 1 tabletė
30 × 1 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletės
tolvaptanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tolvaptan Accord 15 mg tabletės
tolvaptanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg tolvaptano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsamesnė informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

7 × 1 tabletė
10 × 1 tabletė
28 × 1 tabletė
30 × 1 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tolvaptan Accord 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolvaptan Accord 15 mg tabletės
tolvaptanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tolvaptan Accord 30 mg tabletės
tolvaptanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 30 mg tolvaptano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Išsamesnė informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Tabletė

7 × 1 tabletė
10 × 1 tabletė
28 × 1 tabletė
30 × 1 tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tolvaptan Accord 30 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tolvaptan Accord 30 mg tabletės
tolvaptanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletės

Tolvaptan Accord 15 mg tabletės

Tolvaptan Accord 30 mg tabletės

tolvaptanas (*tolvaptanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tolvaptan Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tolvaptan Accord
3. Kaip vartoti Tolvaptan Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tolvaptan Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tolvaptan Accord ir kam jis vartojamas

Tolvaptan Accord, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos tolvaptano, priklauso vaistų grupei, vadinamai vazopresino antagonistais. Vazopresinas yra hormonas, kuris neleidžia organizmui netekti vandens, mažindamas išskiriamo šlapimo kiekį. Antagonistai reiškia, kad jie neleidžia vazopresinui sulaikyti vandens. Todėl vandens kiekis organizme sumažėja sustiprėjus šlapimo išsiskyrimui ir tokiu būdu padidėja natrio lygis arba koncentracija kraujyje.

Tolvaptan Accord naudojamas suaugusių žmonių mažai natrio koncentracijai serume gydyti. Jums skirtas šis vaistas, nes Jūsų kraujyje yra per mažas natrio kiekis dėl ligos, vadinamos „sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromu“ (SADHSS), kai inkstuose susilaiko per daug vandens. Ši liga sukelia netinkamą hormono vazopresino gamybą, dėl ko labai sumažėja natrio koncentracija kraujyje (hiponatremija). Dėl to gali būti sunku susikaupti ir prisiminti arba išlaikyti pusiausvyrą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tolvaptan Accord

Tolvaptan Accord vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija tolvaptanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), arba jeigu yra alergija benzazepinui ar benzazepino dariniams (pvz., benazepriliui, konivaptanui, fenoldopamo mezilatui arba mirtazapinui);
- jeigu Jūsų inkstai neveikia (nesigamina šlapimas);
- jeigu pasireiškia būklė, dėl kurios padidėjo druskos koncentracija kraujyje („hipernatremija“);
- jeigu pasireiškia būklė, dėl kurios labai sumažėjo kraujo tūris;
- jeigu nesuprantate, kada Jus troškina;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Tolvaptan Accord:

- jeigu negalite gerti pakankamai vandens arba jeigu Jums ribojamas skysčių vartojimas;
- jeigu yra pasunkėjęs šlapinimasis ar padidėjusi prostata;
- jeigu sergate kepenų liga;
- jeigu kada nors anksčiau esate patyrę alerginę reakciją į benzazepiną, tolvaptaną arba kitus benzazepino darinius (pvz., benazeprilį, konivaptaną, fenoldopamo mezilatą arba mirtazapiną), arba bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate inkstų liga, vadinama autosomine dominuojančia policistine inkstų liga (ADPIL);
- jeigu sergate cukriniu diabetu.

Pakankamo vandens kiekio gėrimas

Vartojant Tolvaptan Accord netenkama skysčių, nes sustiprėja šlapimo susidarymas. Dėl šio skysčių netekimo gali pasireikšti šalutinis poveikis, pvz., burnos sausumas ir troškulys arba dar sunkesnis šalutinis poveikis, pavyzdžiui, inkstų problemos (žr. 4 skyrių). Todėl svarbu, kad galėtumėte gauti vandens ir gertumėte pakankamai skysčių, kai jausite troškulį.

Vaikams ir paaugliams

Tolvaptan Accord negalima skirti vaikams ir paaugliams (iki 18 metų amžiaus).

Kiti vaistai ir Tolvaptan Accord

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taikoma visiems vaistams, įsigytiems be recepto.

Šie vaistai gali padidinti šio vaisto poveikį:

- ketokonazolas (vartojamas nuo grybelinių infekcijų),
- makrolidų grupės antibiotikai,
- diltiazemas (aukštam kraujospūdžiui ir krūtinės skausmui gydyti),
- kiti vaistai, kurie padidina druskos kiekį Jūsų kraujyje ar kuriuose yra didelis druskos kiekis.

Šie vaistai gali sumažinti šio vaisto poveikį:

- barbitūratai (vartojami epilepsijai / traukuliams ir kai kuriems miego sutrikimams gydyti),
- rifampicinas (nuo tuberkuliozės).

Šis vaistas gali sustiprinti šių vaistų poveikį:

- digoksino (vartojamas širdies ritmo sutrikimams ir širdies nepakankamumui gydyti),
- dabigatrano eteksilato (skirto kraujui skystinti),
- metformino (skirto cukriniam diabetui gydyti),
- sulfasalazino (skirto uždegiminei žarnyno ligai arba reumatoidiniam artritui gydyti).

Šis vaistas gali sumažinti šių vaistų poveikį:

- desmopresino (vartojamo kraujo krešėjimo faktorių kiekiui padidinti).

Vis dėlto gali būti leidžiama vartoti šiuos vaistus ir Tolvaptan Accord kartu. Gydytojas nuspręs, kas Jums tinka.

Tolvaptan Accord vartojimas su maistu ir gėrimais

Vartodami Tolvaptan Accord, negerkite greipfrutų sulčių.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Šio vaisto nėštumo metu ar žindymo metu **vartoti negalima**.

Būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo šiuo vaistu metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tolvaptan Accord neturėtų kelti nepageidaujamo poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau dėl Tolvaptan Accord vartojimo kartais galite pajusti svaigimą ar silpnumą arba galite trumpam nualpti.

Tolvaptan Accord sudėtyje yra laktozės.

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Tolvaptan Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Gydymas Tolvaptan Accord bus pradėtas ligoninėje.
- Gydant natrio koncentracijos sumažėjimą (hiponatremiją), Jūsų gydytojas pradės 15 mg doze ir po to gali ją padidinti iki daugiausiai 60 mg, kad gautų norimą serumo natrio koncentraciją. Norėdamas stebėti Tolvaptan Accord poveikį, Jūsų gydytojas nuolat atliks kraujo tyrimus. Kad pasiektų reikiamą natrio kiekį serume, kai kuriais atvejais gydytojas gali duoti mažesnę 7,5 mg dozę.
- Tabletę nurykite nekramtę, užgerdami stikline vandens.
- Tabletes vartokite kartą per parą, geriau ryte, su maistu ar be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę Tolvaptan Accord dozę?

Jei išgėrėte daugiau tablečių, nei Jums skirta dozė, **gerkite daug vandens ir skubiai kreipkitės į gydytoją arba į vietinę ligoninę.** Nepamirškite pasiimti vaisto pakuotę, kad būtų aišku, ką išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Tolvaptan Accord

Jei pamiršote išgerti vaisto, turite išgerti dozę tuoj pat, kai prisiminsite, tą pačią dieną. Jei vieną dieną neišgėrėte tablečių, kitą dieną gerkite įprastą dozę. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Tolvaptan Accord

Nustojus vartoti Tolvaptan Accord, vėl gali sumažėti natrio koncentracija. Todėl Tolvaptan Accord vartojimą reikia nutraukti tik tada, kai pastebėsite šalutinį poveikį, reikalaujantį skubios medikų pagalbos (žr. 4 skyrių) arba tada, kai tai padaryti Jums patars gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jei pastebėjote toliau nurodytą šalutinį poveikį, Jums gali prireikti skubios medikų pagalbos. Nustokite vartoti Tolvaptan Accord ir skubiai susisieki su gydytoju arba vykite į arčiausiai esančią ligoninę, jei:

- sunku šlapintis;
- ištino veidas, lūpos ir liežuvis, pasireiškia niežėjimas, išplitęs išbėrimas arba yra stiprus švokštimas arba dusulys (alerginės reakcijos simptomai).

Kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda tokių simptomų kaip nuovargis, apetito praradimas, diskomfortas dešinėje viršutinėje pilvo dalyje, tamsus šlapimas arba gelta (odos ar akių pageltimas).

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pykinimas;
- troškulys;
- greitas natrio kiekio padidėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- gausus vandens gėrimas;
- vandens netekimas;
- natrio, kalio, kreatinino, šlapimo rūgšties ir cukraus kraujyje kiekio padidėjimas;
- cukraus kiekio kraujyje sumažėjimas;
- sumažėjęs apetitas;
- alpimas;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- kraujospūdžio sumažėjimas atsistojant;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- burnos sausumas;
- kraujosruvų dėmelės odoje;
- niežėjimas;
- padidėjęs poreikis šlapintis ar padažnėjęs šlapinimasis;
- nuovargis, bendras silpnumas;
- karščiavimas;
- bendras negalavimas;
- kraujas šlapime;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje;
- padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- sutrikęs skonio jautumas;
- inkstų problemos.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- alerginės reakcijos (žr. aukščiau);
- kepenų problemos;
- ūminis kepenų nepakankamumas (ŪKN);
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tolvaptan Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir ant kiekvienos lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tolvaptan Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tolvaptanas.
Kiekvienoje Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletėje yra 7,5 mg tolvaptano.
Kiekvienoje Tolvaptan Accord 15 mg tabletėje yra 15 mg tolvaptano.
Kiekvienoje Tolvaptan Accord 30 mg tabletėje yra 30 mg tolvaptano.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas, kroskarmeliozės natrio druska, hidroksipropilceliuliozė, indigokarmino aliuminio dažalas (E132).

Tolvaptan Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tolvaptan Accord 7,5 mg: nuo melsvos iki mėlynos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos nedengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „MT“, o kitoje pusėje – „18“. Apytikslis tabletės dydis 5,0 mm.
Tolvaptan Accord 15 mg: nuo melsvos iki mėlynos spalvos, trikampės, abipus išgaubtos nedengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „MT“, o kitoje pusėje – „7“. Apytikslis tabletės dydis 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg: nuo melsvos iki mėlynos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, nedengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „MT“, o kitoje pusėje – „8“. Apytikslis tabletės dydis 8,1 mm.

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletės tiekiamos po 7x1, 10x1, 28x1 ar 30x1 tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse PVC/Al plokštelėse, kurios yra kartono dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Lenkija

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.