

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletes

Katra tablete satur 7,5 mg tolvaptāna (*tolvaptanum*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību
17,5 mg laktozes (monohidrāta veidā) katrā tabletē

Tolvaptan Accord 15 mg tabletes

Katra tablete satur 15 mg tolvaptāna (*tolvaptanum*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību
35 mg laktozes (monohidrāta veidā) katrā tabletē

Tolvaptan Accord 30 mg tabletes

Katra tablete satur 30 mg tolvaptāna (*tolvaptanum*).
Palīgviela ar zināmu iedarbību
70 mg laktozes (monohidrāta veidā) katrā tabletē

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletes

Gaiši zilas līdz zilas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas, neapvalkotas tabletes aptuveni 5,0 mm diametrā, ar iespaidumu "MT" vienā pusē un "18" otrā pusē.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletes

Gaiši zilas līdz zilas krāsas, trīsstūra formas, abpusēji izliektas, neapvalkotas tabletes aptuveni 6,7 x 6,3 x 3,3 mm izmērā, ar iespaidumu "MT" vienā pusē un "7" otrā pusē.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletes

Gaiši zilas līdz zilas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas, neapvalkotas tabletes aptuveni 8,1 mm diametrā, ar iespaidumu "MT" vienā pusē un "8" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Tolvaptan Accord ir indicēts lietošanai pieaugušajiem antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroma (SIADH - *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*) izraisītas sekundāras hiponatriēmijas ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tā kā ir nepieciešama devas pielāgošanas fāze, kurā rūpīgi jākontrolē nātrija koncentrācija serumā un organisma šķidruma tilpuma stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu), ārstēšanu ar tolvaptānu jāuzsāk stacionārā.

Devas

Sākotnēji lietojamā tolvaptāna deva ir 15 mg vienreiz dienā. Lai sasniegtu vajadzīgo nātrija līmeni serumā, devu var palielināt līdz maksimāli 60 mg vienreiz dienā, ja pacients to panes.

Pacientiem, kuriem ir pārāk straujas nātrija korekcijas risks (piem., pacientiem ar onkoloģiskām slimībām) vai ļoti zema sākotnējā nātrija koncentrācija serumā, kā arī pacientiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus vai nātriju saturošus uztura bagātinātājus, ir jāapsver iespēja lietot 7,5 mg devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas palielināšanas laikā pacientiem jākontrolē nātrija koncentrācija serumā un organisma šķidruma tilpuma stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Neadekvātas nātrija seruma koncentrācijas uzlabošanās gadījumā apsveramas citas ārstēšanas iespējas, vai nu tolvaptāna aizstāšana ar citām zālēm, vai citu zāļu izmantošana kopā ar tolvaptānu. Tolvaptāna lietošana kombinācijā ar citām iespējām var palielināt nātrija seruma pārāk ātras korekcijas risku (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Lai noskaidrotu ārstēšanas ar tolvaptānu turpmāku nepieciešamību, pacientiem ar patoloģisku nātrija koncentrāciju palielināšanos serumā regulāri jāveic gan pamatslimības, gan arī nātrija koncentrācijas serumā kontrole. Parādoties hiponatriēmijai, ārstēšanas ilgumu nosaka pamatslimība un tās ārstēšana. Ārstēšana ar tolvaptānu parasti ilgst tikmēr, kamēr pamatslimība tiek adekvāti ārstēta, vai arī līdz tam laikam, kad hiponatriēmija vairs nav klīniska problēma. Tolvaptānu nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Tolvaptāns ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tolvaptāns nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Drošums un efektivitāte šajā pacientu grupā nav noskaidrota.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Nav pieejama informācija par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Šiem pacientiem nepieciešama piesardzīga dozēšana, kā arī jākontrolē organisma elektrolītu un šķidruma tilpuma stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Tolvaptāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Tolvaptāns nav ieteicams lietošanai pediatrijas pacientu vecuma grupā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Vēlams lietot no rīta kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabletes ir jānorij nesakošļājot, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai pret benzazepīnu vai benzazepīna atvasinājumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Anūrija.
- Samazināts organisma šķidruma tilpums.
- Hipovolēmiska hiponatriēmija.
- Hipernatriēmija.
- Pacienti, kuri nejūt slāpes.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Akūta nepieciešamība strauji paaugstināt nātrija koncentrāciju serumā

Nav veikti pētījumi par tolvaptāna spēju akūtas nepieciešamības gadījumā strauji paaugstināt nātrija koncentrāciju serumā. Šādiem pacientiem apsveramas alternatīvas ārstēšanas iespējas.

Piekluve ūdenim

Tolvaptāns var izraisīt nevēlamas blakusparādības saistībā ar ūdens zudumiem, t.i., slāpes, sausuma sajūtu mutē un dehidratāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādējādi pacientiem jābūt pieejamam ūdenim un viņiem jābūt spējīgiem iedzert pietiekoši lielu daudzumu ūdens. Lai izslēgtu pārmērīgu dehidratāciju, jāievēro īpaša piesardzība, ārstējot ar tolvaptānu pacientus ar ierobežotu šķidrumu uzņemšanu.

Dehidratācija

Pacientiem, kuri lieto tolvaptānu, jākontrolē intravaskulāra tilpuma stāvoklis, jo ārstēšana ar tolvaptānu var izraisīt smagu dehidratāciju, kas ir nieru disfunkcijas riska faktors. Ja novēro dehidratāciju, veiciet attiecīgus pasākumus, kas var ietvert nepieciešamību pārtraukt tolvaptāna lietošanu vai samazināt devu un palielināt šķidruma uzņemšanu.

Urīnceļu obstrukcija

Jānodrošina urīna izvadīšana. Pacientiem, kuriem ir daļēja urīnceļu obstrukcija, piem., pacientiem ar prostatas hipertrofiju vai urinācijas traucējumiem, ir paaugstināts akūtas urīna aiztures risks.

Šķidruma un elektrolītu līdzsvars

Šķidruma un elektrolītu stāvoklis jākontrolē visiem pacientiem, īpaši pacientiem ar nieru un aknu funkcijas traucējumiem. Tolvaptāna lietošana var izraisīt pārāk strauju nātrija koncentrācijas pieaugumu (≥ 12 mmol/l 24 stundu laikā, skatīt tālāk tekstā); tāpēc visiem pacientiem ir jākontrolē nātrija koncentrācija serumā ne vēlāk kā 4 līdz 6 stundas pēc ārstēšanas sākšanas. Pirmajās 1 līdz 2 dienās un līdz tolvaptāna devas stabilizācijai nātrija koncentrācija serumā un tilpuma stāvoklis jākontrolē vismaz ik pēc 6 stundām.

Pārāk strauja nātrija koncentrācijas korekcija serumā

Pacienti ar ļoti zemu sākuma nātrija koncentrāciju serumā ir pakļauti lielākam pārāk straujas nātrija koncentrācijas korekcijas riskam serumā.

Pārāk strauja hiponatriēmijas korekcija (≥ 12 mmol/l/24 stundās) var izraisīt osmotisku demielinizāciju un līdz ar to disartriju, mutismu, disfāģiju, letarģiju, afektīvas pārmaiņas, spastisku tetraparēzi, krampjus, komu vai nāvi. Tāpēc pēc sākotnējās ārstēšanas pacientiem ir rūpīgi jākontrolē nātrija koncentrācija serumā un tilpuma stāvoklis (skatīt iepriekš).

Lai samazinātu pārāk straujas hiponatriēmijas korekcijas risku, nātrija koncentrācijas pieaugumam jābūt mazākam par 10 mmol/l/24 stundās līdz 12 mmol/l/24 stundās un mazākam par 18 mmol/l/48 stundās. Tāpēc sākotnējās ārstēšanas posmā jāievēro piesardzīgās robežas.

Ja pirmajās 6 lietošanas stundās nātrija korekcija pārsniedz 6 mmol/l vai 8 mmol/l pirmajās 6 līdz 12 stundās, jāapsver iespēja, ka nātrija korekcija serumā notiek pārāk strauji. Šādiem pacientiem nātrija koncentrācija serumā jākontrolē biežāk un ir ieteicama hipotoniska šķidruma ievadīšana. Ja nātrija koncentrācija serumā pieaug ≥ 12 mmol/l 24 stundās vai ≥ 18 mmol/l 48 stundās, tolvaptāna lietošana jāpārtrauc un jāievada hipotonisks šķidrums.

Pacientiem ar paaugstinātu demielinizācijas sindroma risku, piemēram, pacientiem ar hipoksiju, alkoholismu vai malnutrīciju, nātrija korekcijas ātrums var būt zemāks nekā pacientiem bez riska faktoriem; šie pacienti ir ļoti rūpīgi jāuzrauga.

Pacienti, kuri saņēmuši kādu citu hiponatriēmijas ārstēšanu vai zāles, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu) pirms sāktā ārstēšana ar tolvaptānu, ir ļoti rūpīgi jāuzrauga. Šiem pacientiem var būt lielāks risks, ka pirmajās 1 līdz 2 ārstēšanas dienās veidosies strauja nātrija korekcija sakarā ar iespējamo papildinošo efektu.

Sākotnējās ārstēšanas laikā vai citiem pacientiem ar ļoti zemu sākuma nātrija koncentrāciju serumā nav ieteicama tolvaptāna ievadīšana vienlaicīgi ar citiem hiponatriēmijas ārstēšanas līdzekļiem un zālēm, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Cukura diabēts

Diabēta pacientiem, kuriem ir paaugstināta glikozes koncentrācija (piem., lielāka nekā 300 mg/dl), var novērot pseidohiponatriēmiju. Pirms ārstēšanas ar tolvaptānu un ārstēšanas laikā jāizslēdz šāda traucējuma iespēja. Tolvaptāns var izraisīt hiperglikēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādējādi jāievēro piesardzība, ārstējot diabēta pacientus ar tolvaptānu. Īpaši tas attiecas uz pacientiem ar II tipa diabētu, kas nepadodas adekvātai kontrolei.

Idiosinkrātiska aknu toksicitāte

Klīniskajos pētījumos, kuros pētīta cita indikācija (autosomāli dominanta nieru policistiskā slimība [ADNP]), tika novēroti tolvaptāna izraisīti aknu bojājumi, ilgstoši lietojot tolvaptānu lielākās devās nekā apstiprinātajai indikācijai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas periodā lietojot tolvaptānu ADNP ārstēšanai, ir ziņots par akūtu aknu mazspēju, kuras ārstēšanai bijusi nepieciešama aknu transplantācija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šajos klīniskajos pētījumos klīniski nozīmīgu seruma alanīna aminotransferāzes (ALAT) pieaugumu (vairāk nekā $3 \times$ virs normas augšējās robežas [NAR]) kopā ar klīniski nozīmīgu seruma bilirubīna pieaugumu (vairāk nekā $2 \times$ virs NAR) novēroja 3 pacientiem, ko ārstēja ar tolvaptānu. Turklāt ar tolvaptānu ārstētiem pacientiem novēroja lielāku nozīmīgu ALAT pieauguma biežumu [4,4 % (42/958)] salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma placebo [1,0 % (5/484)]. Aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanos (ASAT) serumā ($> 3 \times$ NAR) novēroja 3,1 % pacientu (30/958), kas lietoja tolvaptānu, un 0,8 % pacientu (4/484), kas lietoja placebo. Lielāko daļu aknu enzīmu līmeņa novirzes no normas novēroja pirmajos 18 ārstēšanas mēnešos. Pieaugums pakāpeniski uzlabojās pēc tolvaptāna lietošanas pārtraukšanas. Iespējams, šīs atrades liecina, ka tolvaptāns var izraisīt neatgriezenisku un potenciāli fatālu aknu bojājumu.

Pēcreģistrācijas periodā veiktajā tolvaptāna lietošanas drošuma pētījumā, ārstējot SIADH sekundāri izraisītu hiponatriēmiju, tika konstatēti vairāki aknu darbības traucējumu un paaugstinātu transamināžu rādītāju gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto tolvaptānu un ziņo par simptomiem, kas var liecināt par aknu iespējamu bojājumu, tostarp nespēku, anoreksiju, sāpēm vēdera augšējā labajā pusē, tumšu urīnu vai dzelti, nekavējoties jāveic aknu funkcionālos testus. Ja ir aizdomas par aknu bojājumu, tolvaptāna lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša ārstēšana un jāveic izmeklēšana, lai noskaidrotu iespējamo cēloni. Pacienti nedrīkst atsākt tolvaptāna lietošanu, ja nav nepārprotami noskaidrots, ka novērotais aknu bojājums nav saistīts ar tolvaptāna lietošanu.

Anafilakse

Pēcreģistrācijas periodā ļoti reti ir ziņots par anafilaksi (ieskaitot anafilaktisko šoku un ģeneralizētus izsitumus) pēc tolvaptāna lietošanas. Ārstēšanas laikā jānodrošina rūpīga pacientu uzraudzība. Pacienti ar zināmām paaugstinātas jutības reakcijām pret benzazepīniem vai benzazepīna atvasinājumiem (piem., benazeprilu, konivaptānu, fenoldopama mesilātu vai mirtazapīnu) ir iespējama paaugstinātas jutības reakcija pret tolvaptānu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita veida būtiska alerģiska reakcija, tolvaptāna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša terapija. Tā kā paaugstināta jutība ir kontrindikācija (skatīt 4.3. apakšpunktu), nekad nedrīkst atsākt ārstēšanu pēc anafilaktiskas reakcijas vai cita veida būtiskām alerģiskām reakcijām.

Laktoze

Tolvaptāns satur laktozi kā palīgvielu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana ar citiem hiponatriēmijas ārstēšanas līdzekļiem un zālēm, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā

Kontrolētos klīniskajos pētījumos nav iegūti pierādījumi par vienlaicīgu tolvaptāna un citu tādu hiponatriēmijas ārstēšanas līdzekļu kā hipertonska nātrija hlorīda šķīdums, iekšķīgi lietojamiem nātrija preparātiem un zāļu, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā, lietošanu. Tādas zāles ar lielu nātrija saturu kā putojošie analģētiskie preparāti un atsevišķi nātriju saturoši dispepsijas ārstēšanas līdzekļi arī var palielināt nātrija koncentrāciju serumā. Tolvaptāna vienlaicīga lietošana ar citiem hiponatriēmijas ārstēšanas līdzekļiem vai citām zālēm, kas palielina nātrija koncentrāciju serumā, var izraisīt lielāku risku strauji palielināt nātrija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu), un tāpēc tā nav ieteicama sākotnējās ārstēšanas laikā vai citiem pacientiem ar ļoti zemu sākuma nātrija koncentrāciju serumā, kad strauja korekcija var radīt osmotiskas demielinizācijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz tolvaptāna farmakokinētiku

CYP3A4 inhibitori

Pēc spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas tolvaptāna koncentrācija plazmā palielinājās, līdz pat 5,4 reizēm palielinoties laika-koncentrācijas līknes (AUC). Vienlaicīgi lietojot tolvaptānu un CYP3A4 inhibitorus (piem., ketokonazolu, makrolīdu antibiotikas, diltiazēmu), jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienlaicīgi lietojot tolvaptānu un greipfrūtu sulu, tolvaptāna iedarbība pastiprinājās 1,8 reizes. Pacienti, kuri lieto tolvaptānu, nedrīkst lietot greipfrūtu sulu.

CYP3A4 induktori

Pēc CYP3A4 induktoru lietošanas tolvaptāna koncentrācija plazmā samazinājās par līdz pat 87 % (AUC). Vienlaicīgi lietojot tolvaptānu un CYP3A4 induktorus (piem., rifampicīnu, barbiturātus), jāievēro piesardzība.

Tolvaptāna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

CYP3A4 substrāti

Veseliem cilvēkiem CYP3A4 substrāts tolvaptāns neietekmē citu CYP3A4 substrātu (piem., varfarīna vai amiodarona) koncentrāciju plazmā. Tolvaptāns paaugstināja lovastatīna koncentrāciju plazmā 1,3 reizes līdz 1,5 reizes. Tomēr šim pieaugumam nav klīniskas nozīmes; tas liecina, ka tolvaptāns var palielināt CYP3A4 substrātu iedarbību.

Transportieru substrāti

P-glikoproteīna substrāti

In vitro pētījumi liecina, ka tolvaptāns ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts un konkurējošais inhibitors. Digoksīna līdzsvara koncentrācija paaugstinājās (maksimālā novērotā koncentrācija plazmā [$C_{\max}$] - 1,3 reizes un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes attiecībā uz devu intervāliem [AUC_t] - 1,2 reizes), lietojot to vienlaicīgi ar vairākām tolvaptāna 60 mg reizi dienā devām. Tādēļ, uzsākot tolvaptāna lietošanu pacientiem, kuri lieto digoksīnu vai citus P-gp substrātus ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, dabigatrāna eteksilātu), jāievēro piesardzība un nepieciešama kontrole, lai novērstu pārmērīgu iedarbību.

BCRP un OCT1

Tolvaptāna (90 mg) vienlaicīga lietošana ar BCRP substrātu rosuvastatīnu (5 mg) paaugstināja rosuvastatīna $C_{\max}$ un AUC_t par attiecīgi 54 % un 69 %. Ja BCRP substrāti (piemēram, sulfasalazīns) tiek lietoti vienlaicīgi ar tolvaptānu, pacienti jāārstē, ievērojot piesardzību, un jāizvērtē, vai šīs zāles nerada pārmērīgu iedarbību.

Ja OCT1 substrāti (piem., metformīns) tiek lietoti vienlaicīgi ar tolvaptānu, pacienti jāārstē, ievērojot piesardzību, un jāizvērtē, vai šīs zāles nerada pārmērīgu iedarbību.

Diurētiskie līdzekļi

Kaut arī nav vērojama sinerģiska vai papildinoša iedarbība, lietojot tolvaptānu vienlaicīgi ar cīlpa un tiazīdu diurētiķiem, katras klases preparāts potenciāli var izraisīt smagu dehidratāciju, kas ir nieru disfunkcijas riska faktors. Ja novēro dehidratāciju, jāveic attiecīgi pasākumi, kas var ietvert nepieciešamību pārtraukt tolvaptāna lietošanu vai samazināt tolvaptāna un/vai diurētiskā līdzekļa devu, palielināt šķidruma uzņemšanu, novērtēt un novērst citus potenciālus nieru disfunkcijas vai dehidratācijas cēloņus.

Vienlaicīga lietošana ar vazopresīna analogiem

Papildus nieru akvarētiskām efektam tolvaptāns var bloķēt asinsvadu vazopresīna V2 receptorus, kas saistīti ar koagulācijas faktoru atbrīvošanu (piem., fon Villebranda faktora) no endotēlija šūnām. Tāpēc tādu vazopresīna analoģu kā desmopresīna iedarbība var būt pavājināta pacientiem, kuri lieto šos analogus asiņošanas novēršanai vai kontrolei vienlaicīgi ar tolvaptānu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par tolvaptāna lietošanu grūtniecēm grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tolvaptāns ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvajā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tolvaptāns izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par tolvaptāna izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Tolvaptāna lietošana ir kontrindicēta barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecināja par ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tolvaptāns neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka reizēm var rasties reibonis, astēnija vai ģībonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Tolvaptāna nevēlamo blakusparādību profils, ārstējot SIADH, izveidots, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datu bāzi, kurā iekļauti 3 294 pacienti, kuri ārstēšanā saņēmuši tolvaptānu, un šis profils atbilst aktīvās vielas farmakoloģijai. Slāpes, sausuma sajūta mutē un polakiūrija ir nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots visbiežāk un kuru attīstība ir farmakodinamiski pamatota, un tās attīstās aptuveni 18 %, 9 % un 6 % pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums klīniskajos pētījumos ir šāds: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņoto nevēlamo blakusparādību biežumu nav iespējams noteikt, jo informācija par tām ir iegūta no spontāniem ziņojumiem. Tāpēc šo nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts kā “nav zināms”.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi				anafilaktiskais šoks, ģeneralizēti izsitumi
Vielmaiņas un uztures traucējumi		polidipsija, dehidratācija, hiperkaliēmija, hiperglikēmija, hipoglikēmija ¹ , hipernatriēmija ¹ , hiperurikēmija ¹ , samazināta apetīte		
Nervu sistēmas traucējumi		ģībonis ¹ , galvassāpes ¹ , reibonis ¹	disgeizija	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		ortostatiskā hipotensija		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša	aizcietējumi, caureja ¹ , sausuma sajūta mutē		
Ādas un zemādas audu bojājumi		ekhimoze, nieze	niezoši izsitumi ¹	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		polakiūrija, poliūrija	nieru mazspēja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	slāpes	astēnija, drudzis, savārgums ¹		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				aknu darbības traucējumi ² , akūta aknu mazspēja ³
Izmeklējumi		asins klātbūtne urīnā ¹ , paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹ , paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹ , paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs	paaugstināts bilirubīna līmenis (skatīt 4.4. apakšpunktu) ¹	paaugstināts transamināžu līmenis ²
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas	strauja hiponatriēmijas korekcija, kas reizēm izraisa neiroloģiskus simptomus			

¹ konstatēta klīniskajos pētījumos, kuros tika pētītas citas indikācijas

² pēcreģistrācijas periodā veiktā drošuma pētījumā par SIADH izraisītu hiponatriēmiju

³ konstatēts pēcreģistrācijas periodā, lietojot tolvaptānu ADNP ārstēšanai. Bija nepieciešama aknu transplantācija.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Strauja hiponatriēmijas korekcija

Pēcreģistrācijas periodā veiktā tolvaptāna lietošanas drošuma pētījumā, ārstējot SIADH sekundāri izraisītu hiponatriēmiju (tai skaitā procentuāli lielam daudzumam onkoloģisku pacientu [it īpaši sīksūnu plaušu vēža pacientu]), pacientiem ar zemu sākotnējo nātrija koncentrāciju serumā, kā arī pacientiem, kuri vienlaicīgi lietoja diurētiskos līdzekļus un/vai nātrija hlorīda šķīdumu, biežāk nekā klīniskajos pētījumos tika konstatēta strauja hiponatriēmijas korekcija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos veseli brīvprātīgie labi panesa vienreizējas devas līdz 480 mg, kā arī multiplas devas – devas līdz 300 mg dienā, ko lietoja 5 dienas. Tolvaptāna intoksikācijas novēršanai nav īpaša antidota. Akūtas pārdozēšanas pazīmes un simptomi var būt saistīti ar pārmērīgi stipru farmakoloģisko iedarbību: nātrija koncentrācijas palielināšanās serumā, poliūrija, slāpes un dehidratācija/hipovolēmija (masīva un ilgstoša akvarēze).

Pacientiem ar aizdomām par tolvaptāna pārdozēšanu ieteicams novērtēt organisma stāvokļa galvenos rādītājus, elektrolītu koncentrāciju, EKG un šķidruma tilpuma stāvokli. Jāturpina atbilstoša ūdens zuduma un/vai elektrolītu aizvietošana, līdz notiek ūdens izvades samazināšanās. Dialīze var izrādīties neefektīva tolvaptāna izvadīšanā, jo tā spēcīgi piesaista cilvēka plazmas olbaltumvielas (> 98 %).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: diurētiķi, vazopresīna antagonisti, ATK kods C03XA01

Darbības mehānisms

Tolvaptāns ir selektīvs vazopresīna V2 receptoru antagonists, kas specifiski bloķē arginīnu saturošā vazopresīna (AVP) piesaistīšanos V2 receptoriem nefrona distālajā daļā. Tolvaptāna afinitāte pret cilvēka V2 receptoriem ir 1,8 reizes lielāka nekā dabīgajam AVP.

Veseliem pieaugušajiem, iekšķīgi lietojot 7,5 mg līdz 120 mg tolvaptāna devas, 2 stundu laikā pēc lietošanas būtiski palielinājās izdalītā urīna daudzums. Pēc vienreizēju 7,5 mg līdz 60 mg devu iekšķīgas lietošanas 24 stundu urīna tilpums palielinājās atkarībā no devas un diennaktī bija robežās no 3 līdz 9 litriem. Visu devu gadījumos izvadītā urīna daudzums atgriezās sākotnējā stāvoklī pēc 24 stundām. Lietojot vienreizējas 60 mg līdz 480 mg devas, 0 līdz 12 stundu laikā neatkarīgi no lietotās devas tika izvadīti vidēji 7 litri. Ievērojami augstākas tolvaptāna devas rada ilgstošāku atbildes reakciju, neietekmējot ekskrēcijas apjomu, jo efektīvas tolvaptāna koncentrācijas saglabājas ilgāku laika periodu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hiponatriēmija

2 pivotālos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos 424 pacienti ar eivolemisku vai hipervolemisku hiponatriēmiju (nātrija koncentrācija serumā < 135 mEq/l), ko izraisījuši dažādi iemesli (sirds mazspēja, aknu ciroze, SIADH u.c.), 30 dienas saņēma vai nu tolvaptānu (n = 216), vai placebo (n = 208), un izmantotā sākotnējā deva bija 15 mg dienā. Devu varēja palielināt līdz 30 mg dienā un 60 mg dienā atkarībā no atbildes reakcijas, izmantojot 3 dienu devas titrēšanas shēmu. Vidējā nātrija koncentrācija serumā pētījuma sākumā bija 129 mEq/l (diapazons no 114 mEq/l līdz 136 mEq/l).

Šo pētījumu primārais mērķa kritērijs bija vidējās dienas nātrija koncentrācijas serumā AUC izmaiņas, salīdzinot sākotnējo stāvokli ar 4. dienu un sākotnējo stāvokli ar 30. dienu. Tolvaptāns bija efektīvāks nekā placebo (p < 0,0001), veicot abu periodu analīzi abos pētījumos. Šo iedarbību novēroja visiem pacientiem – smagu traucējumu (nātrija koncentrācija serumā: < 130 mEq/l) un vieglu traucējumu (nātrija koncentrācija serumā: 130 mEq/l līdz <135 mEq/l) apakšgrupās, kā arī visās slimības etioloģijās (piem., sirds mazspējas, cirozes, SIADH u.c.) apakšgrupās. 7 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas nātrija koncentrācijas samazinājās līdz līmenim, kādu konstatēja ar placebo ārstētajiem pacientiem.

Pēc 3 dienu ārstēšanas abu pētījumu datu apvienotajā analīzē tika konstatēts, ka nātrija koncentrācija serumā pacientiem tolvaptāna grupā normalizējās 5 reizes vairāk nekā placebo grupā (49 % pret

11 %). Šī iedarbība saglabājās līdz 30. dienai, kad normāla koncentrācija joprojām saglabājās vairāk pacientiem tolvaptāna grupā nekā placebo grupā (60 % pret 27 %). Šādas atbildes reakcijas pacientiem novēroja neatkarīgi no slimības, kas izraisīja hiponatriēmiju. Pašu pacientu veiktā veselības stāvokļa novērtējuma rezultāti, izmantojot anketu *SF-12 Health Survey* psihiskā stāvokļa vērtējumam, parādīja statistiski ticamu un klīniski būtisku uzlabošanos tolvaptāna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu.

Tolvaptāna ilgtermiņa drošuma un efektivitātes dati tika vērtēti līdz 106 nedēļām klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās pacienti (ar jebkādas etioloģijas slimību), kuri iepriekš bija pabeiguši vienu no pivotāliem hiponatriēmijas pētījumiem. Kopumā 111 pacienti uzsāka ārstēšanu ar tolvaptānu atklātā pētījuma pagarinājumā, neņemot vērā viņu iepriekšējo randomizācijas grupu. Nātrija koncentrācija serumā uzlabojās jau pirmajā dienā pēc devas lietošanas, un šī uzlabošanās ārstēšanas grupās saglabājās līdz 106. nedēļai. Pārtraucot ārstēšanu, nātrija koncentrācija serumā samazinājās līdz rādītājiem, kas aptuveni atbilda sākotnējiem rādītājiem, neskatoties uz standarta terapijas atsākšanu.

Randomizētā (1:1:1), dubultmaskētā ievadpētījumā, kurā piedalījās 30 pacienti, kam bija SIADH izraisīta hiponatriēmija, tika novērtēta tolvaptāna farmakodinamika pēc vienreizējas 3,75 mg, 7,5 mg un 15 mg devas lietošanas. Rezultāti bija ļoti atšķirīgi, un starp dažādo devu lietotāju grupām bija vērojama būtiska pārklāšanās; izmaiņām nebija būtiskas korelācijas ar tolvaptāna iedarbību. Vidējās maksimālās nātrija koncentrācijas serumā izmaiņas bija vislielākās pēc 15 mg devas lietošanas (7,9 mmol/l), bet vidējās maksimālās izmaiņas bija vislielākās, lietojot 7,5 mg devu (6,0 mmol/l). Individuālā maksimālā nātrija koncentrācijas serumā palielināšanās negatīvi korelēja ar šķidrumu līdzsvaru; vidējās šķidrumu līdzsvara izmaiņas liecināja par no devas atkarīgu samazināšanos. Lietojot 15 mg devu, urīna tilpuma un urīna ekskrēcijas kumulatīvo rādītāju vidējās izmaiņas attiecībā pret sākotnējiem rādītājiem bija 2 reizes lielākas nekā tad, ja tika lietota 7,5 mg un 3,75 mg deva (šajos gadījumos atbildes reakcijas bija līdzīgas).

Sirds mazspēja

EVEREST (Vazopresīna antagonista efektivitātes pētījums sirds mazspējas gadījumos, izmantojot tolvaptānu (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*)) bija ilgstoša iznākuma, dubultmaskēts, kontrolēts klīniskais pētījums pacientiem, kuri hospitalizēti ar SM pasliktināšanos un tilpuma pārslodzes pazīmēm un simptomiem. Ilgstoša iznākuma pētījumā kopumā 2 072 pacienti saņēma 30 mg tolvaptāna un standarta aprūpi (SA), savukārt 2 061 pacients saņēma placebo un SA. Pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt tolvaptāna ar SA un placebo ar SA ietekmi uz laiku līdz mirstībai, ko izraisa jebkāds iemesls, un ietekmi uz laiku līdz pirmajai kardiovaskulāra (KV) iemesla izraisītai mirstībai vai hospitalizācijai SM dēļ. Ārstēšana ar tolvaptānu neizraisīja statistiski ticamu, nedz labvēlīgu, nedz arī nelabvēlīgu iedarbību uz vispārējo dzīvildzi un kombinēto mērķa kritēriju – KV mirstību vai hospitalizāciju SM dēļ, kā arī nenodrošināja pārliecinošus klīniskā ieguvuma pierādījumus.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus tolvaptānam vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās atšķaidījuma izraisītai hiponatriēmijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas tolvaptāns strauji uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot aptuveni 2 stundas pēc devas lietošanas. Tolvaptāna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 56 %. Lietojot kopā ar augsta tauku satura uzturu, maksimālā koncentrācija palielinās 1,4 reizes, nemainoties AUC un izvadītā urīna daudzumam. Pēc vienreizējām, iekšķīgi lietotām devām ≥ 300 mg maksimālās koncentrācijas plazmā līkne veidoja plato, iespējams, absorbcijas piesātinājuma dēļ.

Izkliede

Tolvaptāns atgriezeniski piesaistās (98 %) plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

Tolvaptāns intensīvi metabolizējas aknās. Neizmainītā veidā ar urīnu izdalās mazāk nekā 1 % aktīvās vielas.

In vitro pētījumi liecina, ka tolvaptāns vai tā oksobutirmetabolīts var inhibēt transporta olbaltumvielas OATP1B1, OAT3, BCRP un OCT1. Rosuvastatīna (OATP1B1 substrāta) vai furosemīda (OAT3 substrāta) lietošana veselām pētāmajām personām ar paaugstinātu oksobutirskābes metabolīta (OATP1B1 un OAT3 inhibitora) koncentrāciju plazmā nozīmīgi nemainīja rosvastatīna vai furosemīda farmakokinētiku. Skatīt arī 4.5. apakšpunktu.

Eliminācija

Terminālās fāzes eliminācijas pusperiods ir apmēram 8 stundas, un tolvaptāna līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc pirmās devas.

Veicot izmēģinājumus ar radioaktīvi iezīmētu tolvaptānu, 40 % no radioaktīvās vielas tika konstatēta urīnā un 59 % – fecēs; 32 % no fecēs konstatētās radioaktīvās vielas veidoja neizmainīts tolvaptāns. Plazmā atrodas tikai neliels tolvaptāna daudzums (3 %).

Linearitāte

Devu diapazonā no 7,5 mg līdz 60 mg tolvaptānam piemīt lineāra farmakokinētika.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Vecums

Vecums būtiski neietekmē tolvaptāna klīrensu.

Aknu darbības traucējumi

Vieglu vai vidēji smagu aknu darbības traucējumu (A un B klases pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmi uz tolvaptāna farmakokinētiku pētīja 87 pacientiem ar dažādas etioloģijas aknu slimībām. Devu diapazonā no 5 mg līdz 60 mg nenovēroja klīniski būtiskas klīrensa izmaiņas. Pieejama ļoti ierobežota informācija par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Veicot populācijas farmakokinētiskās analīzes pacientiem ar aknu tūsku, pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un nelieliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) tolvaptāna AUC bija 3,1 reizi un 2,3 augstāks nekā veselīgiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Veicot farmakokinētiskās analīzes sirds mazspējas pacientiem, tolvaptāna koncentrācijas pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [C_{cr}] 50 ml/min līdz 80 ml/min) vai vidēji smagiem (C_{cr} 20 ml/min līdz 50 ml/min) nieru darbības traucējumiem būtiski neatšķīrās no tolvaptāna koncentrācijām pacientiem ar normālu nieru funkciju (C_{cr} 80 ml/min līdz 150 ml/min). Tolvaptāna drošība un efektivitāte pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 10 ml/min nav noskaidrota un tādējādi ir nezināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti vai iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Truši, kam tika dota deva 1 000 mg/kg dienā (saskaņā ar AUC rādītājiem 3,9 reizes pārsniedz 60 mg devas iedarbību cilvēkiem), novēroja teratogenitāti. Teratogēna iedarbība netika novērota trušiem, izmantojot devu 300 mg/kg/dienā (saskaņā ar AUC rādītājiem līdz 1,9 reizēm pārsniedz 60 mg devas iedarbību cilvēkam). Peri- un post-natālajos ar žurkām veiktajos pētījumos tika novērota novēlota osifikācijas un samazināta mazulu ķermeņa masa, izmantojot lielu devu – 1 000 mg/kg/dienā. Dīvu fertilitātes pētījumos žurkām tika noteikta iedarbība uz vecāku paaudzi (samazināts uztura

patēriņš un ķermeņa masas pieaugums, siekalošanās), taču tolvaptāns neietekmēja tēviņu reproduktīvo funkciju un augļa attīstību. Mātītēm abos pētījumos tika novēroti neparasti estrālie cikli. Maksimālā deva, kurā nebija konstatējama kaitējoša ietekme uz mātīšu reproduktīvo sistēmu (100 mg/kg dienā), bija deva, kas saskaņā ar AUC rādītājiem apmēram 6,7 reizes pārsniedz 60 mg devas iedarbību cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidroksipropilceluloze
Kukurūzas ciete
Indigokarmīna alumīnija laka (132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletes ir pieejamas kā 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tabletes perforētos dozējamu vienību PVH/Al blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1719/001-012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletes
tolvaptanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 7,5 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

7×1 tablete
10×1 tablete
28×1 tablete
30×1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletes
tolvaptanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolvaptan Accord 15 mg tabletes
tolvaptanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

7×1 tablete
10×1 tablete
28×1 tablete
30×1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tolvaptan Accord 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolvaptan Accord 15 mg tabletes
tolvaptanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolvaptan Accord 30 mg tabletes
tolvaptanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 30 mg tolvaptāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Tablete

7×1 tablete
10×1 tablete
28×1 tablete
30×1 tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tolvaptan Accord 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolvaptan Accord 30 mg tabletes
tolvaptanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletes

Tolvaptan Accord 15 mg tabletes

Tolvaptan Accord 30 mg tabletes

Tolvaptanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tolvaptan Accord un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tolvaptan Accord lietošanas
3. Kā lietot Tolvaptan Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tolvaptan Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tolvaptan Accord un kādam nolūkam to lieto

Tolvaptan Accord satur tolvaptānu kā aktīvo vielu un pieder zāļu grupai, ko sauc par vazopresīna antagonistiem. Vazopresīns ir hormons, kas palīdz novērst ķermeņa ūdens zudumus, samazinot urīna daudzumu. Antagonists nozīmē, ka zāles neļauj vazopresīnam ietekmēt ūdens aizturi organismā. Tas, savukārt izraisa ūdens apjoma samazināšanos organismā, pastiprinot urīna veidošanos, un rezultātā palielina nātrija līmeni vai koncentrāciju asinīs.

Tolvaptan Accord izmanto zemas nātrija koncentrācijas serumā ārstēšanai pieaugušajiem. Jums šīs zāles ir izrakstītas tāpēc, ka Jums ir pazemināts nātrija līmenis asinīs, un tāpēc Jūs slimojat ar slimību, ko sauc par antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindromu (SIADH), kad nieres aiztur pārāk daudz ūdens. Šī slimība izraisa neadekvātu hormona vazopresīna ražošanu, līdz ar ko nātrija līmenis asinīs kļūst ļoti zems (hiponatriēmija). Tas var izraisīt uzmanības koncentrācijas un atmiņas traucējumus vai līdzsvara traucējumus.

2. Kas Jums jāzina pirms Tolvaptan Accord lietošanas

Nelietojiet Tolvaptan Accord šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret tolvaptānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, vai ja Jums ir alerģija pret benzazepīnu vai benzazepīna atvasinājumiem (piem., benazeprilu, konivaptānu, fenoldopama mesilātu vai mirtazapīnu);
- ja Jums nedarbojas nieres (neizdalās urīns);
- ja Jūs slimojat ar slimību, kas palielina sāls daudzumu organismā (hipernatriēmiju);
- ja Jūs slimojat ar slimību, kuras gadījumā ir ļoti mazs asins tilpums;
- ja Jūs nespējat sajūst slāpes;
- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tolvaptan Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jūs nespējat iedzert ūdeni pietiekamā daudzumā vai nespējat uzņemt pietiekamu šķidruma daudzumu;
- ja Jums ir urinācijas traucējumi vai palielināta prostata;
- ja Jūs slimojat ar aknu slimību;
- ja Jums agrāk ir bijusi alerģiska reakcija pret benzazepīnu, tolvaptānu vai citiem benzazepīna atvasinājumiem (piem., benazeprilu, konivaptānu, fenoldopama mesilātu vai mirtazapīnu) vai kādu citu šo zāļu sastāvdaļu (skatīt 6. punktu);
- ja Jums ir nieru slimība, ko sauc par autosomāli dominantu nieru policistozu (ADNP);
- ja Jums ir diabēts.

Nepieciešamība iedzert ūdeni pietiekamā daudzumā

Tolvaptan Accord izraisa ūdens zudumus, jo tas pastiprina urīna veidošanos. Šis ūdens zudums var izraisīt nevēlamas blakusparādības, t.i., sausuma sajūtu mutē un slāpes vai pat tādas smagākas blakusparādības kā nieru darbības traucējumus (skatīt 4. punktu). Tādējādi ir svarīgi nodrošināt pieeju ūdenim, kā arī, sajūtot slāpes, jāspēj iedzert pietiekams daudzums ūdens.

Bērni un pusaudži

Tolvaptan Accord nav piemērots bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam).

Citas zāles un Tolvaptan Accord

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Šo zāļu iedarbību var pastiprināt tālāk norādītās zāles:

- ketokonazols (pret sēnīšu izraisītām infekcijām);
- makrolīdu grupas antibiotiskie līdzekļi;
- diltiazems (zāles augsta asinsspiediena un sāpju krūškurvī ārstēšanai);
- citas zāles, kas palielina sāļu daudzumu asinīs vai satur lielu daudzumu sāls.

Šo zāļu iedarbību var pavājināt tālāk norādītās zāles:

- barbiturāti (lieto epilepsijas/lēkmju un dažu miega traucējumu ārstēšanai);
- rifampicīns (pret tuberkulozi).

Šīs zāles var pastiprināt tālāk norādīto zāļu iedarbību:

- digoksīns (lieto neregulāras sirdsdarbības un sirds mazspējas ārstēšanai);
- dabigatrāna eteksilāts (lieto asiņu šķidrināšanai);
- metformīns (lieto cukura diabēta ārstēšanai);
- sulfasalazīns (lieto iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta ārstēšanai).

Šīs zāles var pavājināt tālāk norādīto zāļu iedarbību:

- desmopresīns (lieto asins recēšanas faktora palielināšanai).

Iespējams, ka Jūs tik un tā varēsiet lietot šīs zāles kopā ar Tolvaptan Accord. Ārsts izlems, kāda terapija ir Jums piemērota.

Tolvaptan Accord kopā ar uzturu

Lietojot Tolvaptan Accord, nedzeriet greipfrūtu sulu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet šīs zāles, ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Šo zāļu lietošanas laikā ir jālieto piemēroti kontracepcijas līdzekļi.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ir maz iespējams, ka Tolvaptan Accord nelabvēlīgi ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču Tolvaptan Accord reizēm var izraisīt reiboni, vārgumu vai īslaicīgu samaņas zudumu.

Tolvaptan Accord satur laktozi.

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Tolvaptan Accord

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Ārstēšanu ar Tolvaptan Accord jāuzsāk stacionārā.
- Ārstējot zemu nātrija koncentrāciju (hiponatriēmiju), ārsts sākotnēji Jums liks lietot 15 mg un pēc tam nolūkā panākt vēlamo nātrija koncentrāciju serumā, iespējams, palielinās devu līdz maksimāli 60 mg. Lai kontrolētu Tolvaptan Accord iedarbību, ārsts veiks regulāras asins pārbaudes. Lai panāktu vēlamo nātrija koncentrāciju serumā, ārsts dažos gadījumos, iespējams, liks Jums lietot mazāku devu – 7,5 mg.
- Norijiet tableti, to nesakošļājot un uzdzerot glāzi ūdens.
- Lietojiet tabletes vienreiz dienā, ieteicams no rīta kopā ar ēdienu vai bez tā.

Ja esat lietojis Tolvaptan Accord vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, **dzeriet daudz ūdens un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai vietējo slimnīcu.** Neaizmirstiet paņemt līdzī zāļu iepakojumu, lai ir skaidrs, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Tolvaptan Accord

Ja esat aizmirsis lietot zāles, ieņemiet devu tiklīdz atceraties tajā pašā dienā. Ja vienu dienu esat aizmirsis ieņemt tableti, nākamajā dienā lietojiet parasto devu. **NELIETOJIET** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Tolvaptan Accord

Ja Jūs pārtraucat Tolvaptan Accord lietošanu, tas var izraisīt atkārtotu nātrija līmeņa samazināšanos. Tādējādi Jūs varat pārtraukt Tolvaptan Accord lietošanu vienīgi tad, ja konstatējat nevēlamas blakusparādības, kam nepieciešama tūlītēja medicīniska aprūpe (skatīt 4. punktu), vai arī pēc ārsta norādījuma.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, iespējams, Jums nepieciešama tūlītēja medicīniska palīdzība. Pārtrauciet Tolvaptan Accord lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, ja Jums:

- ir grūtības urinēt;
- parādās sejas, lūpu vai mēles pietūkums, nieze, ģeneralizēti izsitumi vai izteikta sēkšana, vai elpas trūkums (alerģiskas reakcijas simptomi).

Konsultējieties ar ārstu, ja parādās tādi simptomi kā nogurums, apetītes zudums, nepatīkama sajūta vēdera augšējā labajā pusē, tumšs urīns vai dzelte (ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā).

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10)

- slikta dūša;
- slāpes;
- strauja nātrija koncentrācijas palielināšanās.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 10)

- pārmērīga ūdens dzeršana;
- ūdens zudums;
- augsta nātrija, kālija, kreatinīna, urīnskābes un cukura koncentrācija asinīs;
- pazemināta cukura koncentrācija asinīs;
- samazināta apetīte;
- ģībšana;
- galvassāpes;
- reibonis;
- asinsspiediena pazemināšanās pieceloties;
- aizcietējums;
- caureja;
- sausuma sajūta mutē;
- plankumveida asins izplūdumi ādā;
- nieze;
- biežāka nepieciešamība urinēt vai biežāka urinācija;
- nogurums, vispārējs vājums;
- drudzis;
- slikta vispārējā pašsajūta;
- asinis urīnā;
- paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija asinīs;
- paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 cilvēku no 100)

- izmainīta garšas sajūta;
- nieru darbības traucējumi.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- alerģiskas reakcijas (skatīt iepriekš);
- aknu darbības traucējumi;
- akūta aknu mazspēja (AAM);
- paaugstināti aknu enzīmu rādītāji.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tolvaptan Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz katra blistera – pēc ‘EXP’. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tolvaptan Accord satur

- Aktīvā viela ir tolvaptāns.
Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletes: katra tablete satur 7,5 mg tolvaptāna.
Tolvaptan Accord 15 mg tabletes: katra tablete satur 15 mg tolvaptāna.
Tolvaptan Accord 30 mg tabletes: katra tablete satur 30 mg tolvaptāna.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts, kroskarmelozes nātrija sāls, hidroksipropilceluloze, indigokarmīna alumīnija laka (E 132).

Tolvaptan Accord ārējais izskats un iepakojums

Tolvaptan Accord 7,5 mg: gaiši zilas līdz zilas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas, neapvalkotas tabletes aptuveni 5,0 mm diametrā, ar iespaidumu "MT" vienā pusē un "18" otrā pusē.

Tolvaptan Accord 15 mg: gaiši zilas līdz zilas krāsas, trīsstūra formas, abpusēji izliektas, neapvalkotas tabletes aptuveni 6,7 x 6,3 x 3,3 mm izmērā, ar iespaidumu "MT" vienā pusē un "7" otrā pusē.

Tolvaptan Accord 30 mg: gaiši zilas līdz zilas krāsas, apaļas, abpusēji izliektas, neapvalkotas tabletes aptuveni 8,1 mm diametrā, ar iespaidumu "MT" vienā pusē un "8" otrā pusē.

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletes pieejamas kā 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tabletes perforētos dozējumu vienību PVH/Al blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Ražotājs

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.