

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tolvaptan Accord 7.5 mg pilloli
Tolvaptan Accord 15 mg pilloli
Tolvaptan Accord 30 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tolvaptan Accord 7.5 mg pilloli

Kull pillola fiha 7.5 mg tolvaptan.
Eċċipjent b'effett magħruf
17.5 mg lactose (bħala monohydrate) f'kull pillola

Tolvaptan Accord 15 mg pilloli

Kull pillola fiha 15 mg tolvaptan.
Eċċipjent b'effett magħruf
35 mg lactose (bħala monohydrate) f'kull pillola

Tolvaptan Accord 30 mg pilloli

Kull pillola fiha 30 mg tolvaptan.
Eċċipjent b'effett magħruf
70 mg lactose (bħala monohydrate) f'kull pillola

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

Tolvaptan Accord 7.5 mg pilloli

Pilloli ta' kulur ċar għal blu, tondi, bikonvessi, mhux miksija, mbewqa b'“MT” fuq naħa waħda u “18” fuq in-naħa l-oħra b'dimensjoni approssimattiva ta' 5.0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg pilloli

Pilloli ta' kulur blu ċar għal blu, triangolari, bikonvessi, mhux miksija, imbewqa b'“MT” fuq naħa waħda u “7” fuq in-naħa l-oħra b'dimensjoni approssimattiva ta' 6.7 x 6.3 x 3.3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg pilloli

Pilloli ta' kulur blu ċar għal blu, tondi, bikonvessi, mhux miksija, imbewqa b'“MT” fuq naħa waħda u “8” fuq in-naħa l-oħra b'dimensjoni approssimattiva ta' 8.1 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Tolvaptan huwa indikat f'adulti għat-trattament ta' iponatrimija li hi sekondarja għas-sindromu ta' tnixxija mhux xierqa ta' ormon antidjoretiku (SIADH).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Peress li hu meħtieġ li jkun hemm titrazzjoni tad-doża b'monitoraġġ mill-qrib tal-istat tal-volum u sodium fis-serum (ara sezzjoni 4.4), it-trattament b'tolvaptan irid jiġi mibdi fi sptar.

Pożoloġija

Tolvaptan irid jiġi mibdi b'doża ta' 15 mg darba kuljum. Id-doża tista' tiġi miżjuda għal massimu ta' 60 mg darba kuljum skont kemm tiġi ttollerata sabiex jintlaħaq il-livell mixtieq ta' sodium fis-serum.

Għal pazjenti f'riskju ta' korrezzjoni rapida sovrastanti ta' sodju eż., pazjenti b'kundizzjonijiet onkoloġiċi, b'sodju fis-serum fuq linja bażi baxxa ħafna, fuq dijuretiċi jew li qed jieħdu supplimentazzjoni ta' sodju doża ta' 7.5 mg kuljum għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4)

Waqt it-titrazzjoni l-pazjenti jridu jiġu monitorati għall-istat tal-volum u sodium fis-serum (ara sezzjoni 4.4). F'każ ta' titjib mhux adegwat fil-livelli ta' sodium fis-serum, iridu jiġu kkonsidrati trattamenti oħrajn, jew minflok ta', jew flimkien ma' tolvaptan. Użu ta' tolvaptan flimkien ma' għażliet oħra jista' jżid ir-riskju ta' korrezzjoni rapida żżejjed ta' sodium fis-serum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Għal pazjenti b'żieda xierqa ta' sodium fis-serum, il-marda fl-isfond u l-livelli ta' sodium fis-serum iridu jiġu monitorati f'intervalli regolari sabiex tiġi evalwata l-ħtieġa addizzjonali ta' trattament b' tolvaptan.

Fl-ambjent ta' iponatrimija, it-tul ta' żmien ta' trattament hu stabbilit mill-marda fl-isfond u t-trattament għaliha. It-trattament b'tolvaptan mistenni li jibqa' sejjer sakemm il-marda fl-isfond tiġi adegwatament ittrattata jew sa dak iż-żmien li l-iponatrimija ma tkunx għadha problema klinika. Tolvaptan m'għandux jittieħed mal-meraġ tal-grejpfrut (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Tolvaptan huwa kontraindikata f'pazjenti anuriċi (ara sezzjoni 4.3).

Tolvaptan ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza renali severa. L-effikaċja u s-sigurtà f'din il-popolazzjoni mhix stabbilita sew.

Minn tagħrif disponibbli, l-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal dawm li għandhom indeboliment renali minn ħafif sa moderat.

Indeboliment tal-fwied

Mhux disponibbli tagħrif dwar pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C). F'dawn il-pazjenti, id-dożaġġ irid jiġi mmanigġjat b'attenzjoni u jrid jiġi mmonitorjat l-istat tal-elettroliti u tal-volum (ara sezzjoni 4.4). Ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti li għandhom indeboliment ħafif jew moderat epatiku (Child-Pugh kategoriji A u B).

Pazjenti anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tolvaptan fit-tfal u adolexxenti li għandhom m'għalqux it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Tolvaptan mhux rakkomandat f'dan il-grupp ta' etajiet.

Metodu ta' kif u mnejn jingħata

Użu orali.

L-ghoti preferibbilment għandu jsir fil-ghodu mingħajr ma jitqiesu l-ikliet. Il-pilloli għandhom jinbelghu mingħajr ma jintmagħdu u b'tazza ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 jew għal benzazepine jew derivati ta' benzazepine (ara sezzjoni 4.4)

- Anurja
- Żvojtat tal-volum
- Iponatrimija ipovolemika
- Ipernatremja
- Pazjenti li ma jistgħux iħossu l-ġhatx
- Tqala (ara sezzjoni 4.6)
- Treddiġħ (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Bżonn urġenti li l-livell ta' sodium fis-serum joghla b'mod akut

Tolvaptan ma ġiex studjat f'ambjent fejn kien hemm hteġa urġenti biex is-sodium fis-serum joghla b'mod akut. Għal pazjenti bħal dawn trattament alternattiv irid jiġi kkonsidrat.

Aċċess għal ilma

Tolvaptan jista' jikkawża reazzjonijiet avversi relatati ma' telf ta' ilma bħal ġhatx, ħalq xott u deidrazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk pazjenti irid ikollhom aċċess għal ilma u jkunu kapaci jixorbu ammont xieraq ta' ilma. Jekk pazjenti b'nuqqas ta' fluwidu jiġu trattati b'tolvaptan, kawtela akbar trid tiġi eżerċitata sabiex jiġi żgurat li pazjenti ma jispiċċawx deidrati żżejjed.

Deidrazzjoni

L-istat ta' volum irid jiġi monitorat f'pazjenti li jkunu qed jieħdu tolvaptan minhabba li t-trattament b'tolvaptan jista' jirriżulta f'deidrazzjoni severa, li jikkostitwixxi fattur ta' riskju għal funzjonament ħazin tal-kliwi. Jekk id-deidrazzjoni ssir evidenti, hu azzjoni xierqa li tista' tinkludi l-bżonn li tiġi interrotta jew titnaqqas id-doża ta' tolvaptan u jiżdied it-teħid ta' fluwidi.

Żbokk urinarju mxejkel

Li l-pazjent jagħmel l-awrina għandu jkun assigurat. Pazjenti li għandhom impediment parzjali għal żbokk awrinarju, per eżempju pazjenti b'ipertrofija prostatika jew impediment fl-iżvojtat tal-urina huma f'riskju oġġla li jiżviluppaw ritenzjoni akuta.

Bilanċ tal-fluwidu u elettroliti

L-istat ta' fluwidu u elettroliti irid jiġi monitorat fil-pazjenti kollha partikolarment f'dawk li għandhom indeboliment renali u epatiku. L-ġhoti ta' tolvaptan jista' jikkawża żieda qawwija wisq fil-livell ta' sodium fis-serum (≥ 12 mmol/L kull 24 siegħa ara taħt); għalhekk, il-monitoraġġ ta' sodium fis-serum fil-pazjenti kollha irid jinbeda mhux aktar tard minn 4 sa 6 sigħat minn wara l-bidu tat-trattament. Matul l-ewwel jum sa jumejn u sakemm tolvaptan ikun stabilizza, is-sodium fis-serum u l-istat ta' volum irid jiġi monitorat kull 6 sigħat.

Korrezzjoni mgħaġġla ħafna ta' sodium fis-serum

Pazjenti li għandhom konċentrazzjonijiet ta' sodium fis-serum qrib il-punt ta' riferiment baxx għandhom mnejn ikunu f'riskju akbar għall-korrezzjoni mgħaġġla ħafna ta' sodium fis-serum. Korrezzjoni mgħaġġla ħafna ta' iponatrimija (żieda ≥ 12 mmol/L/24 siegħa) tista' twassal għal demilinazzjoni osmotika li twassal għal disartrija, mutiżmu, disfaġġa, għeja kbira, bidliet affettivi, kwadriparezi spastika, aċċessjonijiet, koma jew mewt. Għalhekk, wara l-bidu tat-trattament, il-pazjenti iridu jiġu monitorati mill-qrib għas-sodium fis-serum u għall-istat ta' volum (ara fuq). Sabiex wiehed inaqas kemm jista' r-riskju ta' korrezzjoni mgħaġġla ħafna ta' iponatrimija, iż-żieda ta' sodium fis-serum għandha tkun inqas minn 10 mmol/L/24 siegħa sa 12 mmol/L/24 siegħa u inqas minn 18 mmol/L/48 siegħa. Għalhekk, aktar limiti prekawzjonarji japplikaw matul il-perijodu ta' trattament.

Jekk il-korrezzjoni tas-sodium taqbeż 6 mmol/L matul l-ewwel 6 sigħat tal-ġhoti jew 8 mmol/L matul l-ewwel 6 sa 12-il siegħa, rispettivament, il-possibilità li l-korrezzjoni tas-sodium fis-serum saret malajr wisq għandu jiġi kkonsidrat. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorati għas-sodium fis-serum u huwa rakkomandat li jingħataw fluwidu ipotoniku. F'każ li s-sodium fis-serum jiżdied ≥ 12 mmol/L fi żmien 24 siegħa jew ≥ 18 mmol/L fi żmien 48 siegħa, it-trattament b'tolvaptan għandu jiġi interrot jew mwaqqaf u segwit mill-ġhoti ta' fluwidu ipotoniku.

F'pazjenti b'riskju ogħla ta' sindromi ta' dimilinazzjoni, pereżempju dawk b'ipoksja, alkoħoliżmu jew malnutrizzjoni, ir-rata adattata ta' korrezzjoni ta' sodium tista' tkun aktar baxxa minn dik f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju; dawn il-pazjenti għandhom jiġu ġestiti b'attenzjoni.

Pazjenti li rċewew trattament ieħor għal iponatrimija, jew prodotti mediċinali li jżidu l-konċentrazzjoni ta' sodium fis-serum (ara sezzjoni 4.5) qabel il-bidu ta' trattament b'tolvaptan iridu jiġu ġestiti b'attenzjoni kbira. Dawn il-pazjenti għandhom mnejn ikunu f'riskju ogħla li jiżviluppaw korrezzjoni rapida għas-sodium fis-serum matul l-ewwel sat-tieni jum ta' trattament minhabba l-effetti addittivi potenzjali.

L-ġhoti ta' tolvaptan ma' trattamenti oħrajn għal iponatrimija, u prodotti mediċinali li jżidu l-konċentrazzjoni tas-sodium fis-serum, mhuwix rakkomandat waqt il-kura inizjali jew għal pazjenti oħrajn b'konċentrazzjonijiet ta' sodium fis-serum fil-linja bażi baxxi hafna (ara sezzjoni 4.5).

Dijabete mellitus

Pazjenti b'dijabete b'konċentrazzjoni għolja tal-glukożju (eż., li taqbeż 300 mg/dL) jista' jkollhom psewdoiponatrimija. Din il-kundizzjoni għandha tiġi eskluża qabel u waqt il-kura b'tolvaptan. Tolvaptan jista' jikkaguna ipergliċemija (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, pazjenti diabetiċi ttrattati b'tolvaptan għandhom jiġu ġestiti bir-reqqa. Dan japplika, b'mod partikolari għal pazjenti li għandhom dijabete ta' tip II mhux ikkontrollata b'mod adegwat.

Tossicità idjosinkratika tal-fwied

Ġie osservat li kien hemm ħsara fil-fwied indotta b'tolvaptan fil-provi kliniċi li stħarrġu indikazzjoni differenti (marda awtosomali dominanti poliċistika tal-kliwi [ADPKD]) bl-użu fuq tul ta' żmien ta' tolvaptan f'dożi aktar qawwija għall-indikazzjoni approvata (ara sezzjoni 4.8).

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'tolvaptan f'ADPKD, insuffiċjenza tal-fwied akuta li tkun teħtieġ trapjant tal-fwied ġiet rapportata (ara sezzjoni 4.8).

F'dawn il-provi kliniċi, żidiet klinikament sinifikanti (aktar minn $3 \times$ il-Limitu ta' Fuq tan-Normal [ULN]) f'alanine aminotransferase fis-serum (ALT), flimkien ma' żidiet kliniċi sinifikanti (aktar minn $2 \times$ il-ULN) tal-bilirubina totali fis-serum kienu osservati fi 3 pazjenti trattati b'tolvaptan. Barra minn hekk, inċidenza ogħla ta' żieda sinifikanti ta' ALT kienet osservata f'pazjenti trattati b'tolvaptan [4.4 % (42/958)] meta mqabbla ma' dawk li rċewew placebo [1.0 % (5/484)]. Żieda ($> 3 \times$ ULN) ta' aspartate aminotransferase (AST) fis-serum kienet osservata fi 3.1 % (30/958) tal-pazjenti fuq tolvaptan u f'0.8 % (4/484) tal-pazjenti fuq placebo. Hafna mill-abnormalitajiet ta' enzimi tal-fwied kienu osservati matul l-ewwel 18-il xahar ta' trattament. Iż-żidiet tjiebu gradwalment wara li tolvaptan twaqqaf. Dawn ir-riżultati jistgħu jissuġġerixxu li tolvaptan jista' jikkaguna griēhi potenzjali irriversibbli u fatali fil-fwied.

Fi studju ta' wara t-tqegħid fis-suq dwar is-sigurtà ta' tolvaptan f'iponatrimija sekondarja għal SIADH, diversi każijiet ta' disturbi tal-fwied u livelli ogħla ta' transaminases ġew osservati. (ara sezzjoni 4.8)

Testijiet tal-funzjoni tal-fwied iridu jsiru mal-ewwel f'pazjenti li jiehdu tolvaptan li jirrapportaw sintomi li jistgħu jindikaw griēhi fil-fwied, li jinkludu gheja, anoreksja, skonfort addominali fil-parti leminija ta' fuq, awrina skura jew suffejra. Jekk griēhi fil-fwied huma suspettati, tolvaptan irid jitwaqqaf minnufih, trattament xieraq irid jingħata u jrid isir stħarrġ sabiex tinstab il-kawża probabbli.

Tolvaptan m'għandux jerga' jinbeda f'pazjenti għajr meta jiġi stabbilit b'mod definittivament li l-kawża tal-ġrieħi fil-fwied osservati mhumiex marbuta ma' tolvaptan.

Anafilassi

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, anafilassi (inkluż xokk anafilattiku u raxx generalizzat) kienet irrappurtata b'mod rari ħafna wara l-ġħoti ta' tolvaptan. Pazjenti għandhom jiġu monitorati bir-reqqa waqt it-trattament. Pazjenti b'reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva magħrufa għal benzazepines jew derivati ta' benzazepine (eż., benazepril conivaptan, fenoldopam mesylate jew mirtazapine) jistgħu jkunu ta' riskju għal reazzjoni ta' sensitività eċċessiva għal tolvaptan (ara sezzjoni 4.3).

Jekk isseħħu reazzjoni anafilattika jew reazzjonijiet allergiċi serji oħra, l-ġħoti ta' tolvaptan għandu jittwaqqaf minnufih u għandha tinbeda terapija adattata. Peress li sensitività eċċessiva hija kontraindikazzjoni (ara sezzjoni 4.3) il-kura qatt m'għandha terġa' tinbeda wara reazzjoni anafilattika jew wara reazzjonijiet allergiċi serji oħra.

Lactose

Tolvaptan fih lactose bħala eċċipjent. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Għoti flimkien ma' kura oħra għal iponatrimija u prodotti mediċinali li jżidu l-konċentrazzjoni tas-sodium fis-serum

M'hemmx esperjenza minn provi kliniċi b'kontrolli bl-użu ta' tolvaptan flimkien ma' kura oħra għal iponatrimija bħal soluzzjoni ta' sodium chloride ipertonika, formulazzjonijiet orali ta' sodium u prodotti mediċinali li jżidu l-konċentrazzjoni tas-sodium fis-serum. Prodotti mediċinali b'kontenut għoli ta' sodium bħal preparazzjonijiet analġeziċi li jfexfxu u ċerti trattamenti għal dispepsja li fihom is-sodium ukoll jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni tas-sodium fis-serum. L-użu ta' tolvaptan flimkien ma' kura oħra għal iponatrimija jew prodotti mediċinali oħra li jżidu l-konċentrazzjoni tas-sodium fis-serum jistgħu jirriżultaw f'riskju oghla li tiżviluppa korrezzjoni rapida ta' sodium fis-serum (ara sezzjoni 4.4), u għalhekk mhux rakkomandat waqt kura inizjali jew għal pazjenti oħrajn b'konċentrazzjonijiet ta' sodium fis-serum fil-linja bażi baxxi ħafna fejn korrezzjoni rapida jista' jkollha riskju ta' demajlinazzjoni osmotika (ara sezzjoni 4.4).

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' tolvaptan

Impedituri CYP3A4

Il-konċentrazzjonijiet ta' tolvaptan fil-plażma żdiedu sa 5.4 darbiet fl-erja ta' taht il-kurva hin-konċentrazzjoni (AUC) wara l-ġħoti ta' impedituri qawwija CYP3A4. Kawtela għandha tiġi eżerċitata meta impedituri ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole, antibijotiċi macrolide, diltiazem) jingħataw flimkien ma' tolvaptan (ara sezzjoni 4.4).

L-ġħoti fl-istess hin ta' meraq tal-grejpfrut u tolvaptan irriżulta f'żieda ta' 1.8 darbiet fl-espożizzjoni għal tolvaptan. Pazjenti li jiehdu tolvaptan għandhom jevitaw li jiehdu l-meraq tal-grejpfrut.

Induċaturi ta' CYP3A4

Il-konċentrazzjonijiet ta' tolvaptan fil-plażma naqsu b'87 % (AUC) wara l-ġħoti ta' induċaturi ta' CYP3A4. Kawtela trid tiġi eżerċitata fl-ġħoti kongunt ta' induċaturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, barbiturati) ma' tolvaptan.

Effett ta' tolvaptan fuq il-farmakokinetika ta' prodotti oħra

Substrati ta' CYP3A4

F'individwi b'saħħithom, tolvaptan, substrat ta' CYP3A4, ma kellux effett fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' xi substrati oħra ta' CYP3A4 (eż., warfarin jew amiodarone). Tolvaptan żied il-livelli fil-plażma ta' lovastatin b'1.3 darbiet sa 1.5 darbiet. Anke jekk din iż-żieda m'għandhiex rilevanza klinika, tindika li tolvaptan jista' jżid l-espożizzjoni għal substrati ta' CYP3A4.

Sottostrati ta' trasportaturi

Sottostrati ta' p-glycoprotein

Studji *in-vitro* jindikaw li tolvaptan huwa sottostrat u inibitur kompetittiv ta' P-glycoprotein (P-gp). Konċentrazzjonijiet fi stat fiss (*steady state concentrations*) ta' digoxin żdiedu (b'1.3 darbiet fil-konċentrazzjoni massima [C_{max}] osservata fil-plażma u b'1.2 darbiet fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni-hin tul l-intervall tad-dożaġġ [AUC_{τ}]) meta ngħata flimkien ma' doži multipli ta' 60 mg darba kuljum ta' tolvaptan. Pazjenti li jirċievu digoxin jew sottostrati oħra ta' P-gp b'indiċi terapewtiku (*therapeutic index*) dejjaq (eż., dabigatran etexilate) għalhekk għandhom jiġu mmaniġġjati b'attenzjoni u evalwati għal effetti eċċessivi meta kkurati b'tolvaptan.

BCRP u OCT1

L-għoti fl-istess waqt ta' tolvaptan (90 mg) ma' rosuvastatin (5 mg), sottostrat ta' BCRP, żied is- C_{max} u l- AUC_{τ} ta' rosuvastatin b'54 % u 69 % rispettivament. Jekk is-sottostrati ta' BCRP (eż., sulfasalazine) jiġu mogħtija fl-istess waqt ma' tolvaptan, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati b'attenzjoni u evalwati għal effetti eċċessivi ta' dawn il-prodotti mediċinali. Jekk sottostrati ta' OCT1 (eż., metformin) jingħataw flimkien ma' tolvaptan, il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati b'attenzjoni u evalwati għal effetti eċċessivi ta' daww il-prodotti mediċinali.

Dijuretiċi

Filwaqt li ma jidhirx li hemm effett sinergistiku jew addittiv bl-użu konkomitanti ta' tolvaptan b'dijuretiċi loop u thiazides, kull kategorija ta' sustanza għandha l-potenzjal li twassal għal deidrazzjoni severa, li tikkostitwixxi fattur ta' riskju għal disfunzjoni tal-kliwi. Jekk deidrazzjoni jew disfunzjoni tal-kliwi jkunu evidenti, hu azzjoni xierqa li jista' jinkludi l-ħtieġa li d-doži ta' tolvaptan u/jew tad-dijuretiċi jiġu mwaqqfa jew mnaqqsa, jiżdied it-teħid ta' fluwidi, u jiġu evalwati u indirizzati kawżi potenzjali oħra għal funzjonament hażin tal-kliwi jew deidrazzjoni.

L-għoti fl-istess hin ma' analogi tal-vasopressin

Minbarra l-effett akwaretiku fil-kliwi li għandu, tolvaptan ka paċi jimblokka r-riċetturi ta' vasopressin vaskulari V2 involuti fir-rilaxx ta' fatturi ta' koagulazzjoni (eż. il-fattur von Willebrand) miċ-ċelluli endoteljali. Għalhekk l-effett ta' analogi ta' vasopressin bħal desmopressin jista' jiġi attenwat f'pazjenti permezz ta' analogi sabiex jevita jew jikkontrolla l-emorraġġi meta jingħata ma' tolvaptan.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' tolvaptan f'nisa tqal. Studji fuq bhejjem urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Tolvaptan huwa kontraindikant waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt li jkun qed jintuża t-trattament b'tolvaptan.

Treddigh

Mhux maghruf jekk tolvaptan jigix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' tolvaptan fil-ħalib tas-sider (għad-dettalji ara 5.3). Ir-riskju li jista jkun hemm fuq in-nies, mhux maghruf. Tolvaptan hu kontraindikata waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Studji fl-annimali urew effetti fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux maghruf.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tolvaptan m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan jew it-thaddim ta' magni, wiehed għandu jikkonsidra li xi kultant jista jkun hemm sturdament, astenja jew sinkope.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' reazzjonijiet avversi ta' tolvaptan f'SIADH hu bbażat fuq dejtabejż ta' provi kliniċi li ttiehdu minn 3 294 pazjent ittrattat b'tolvaptan u hu konsistenti mal-farmakoloġija tas-sustanza attiva. Ir-reazzjonijiet avversi mbassra farmakodinamikament u rrapportati bl-aktar mod komuni huma l-għatx, ħalq xott u pollakurja li jsehhu f'madwar 18 %, 9 % u 6 % tal-pazjenti.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi jikkorrispondu għal komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi rrapportati waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ma tistax tiġi stabbilita peress li dawn jiġu minn rapporti spontanji. Għaldaqstant, il-frekwenza ta' dawn il-każijiet avversi hi kkwalifikata bħala "mhux maghruf".

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza			
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux maghrufa
Disturbi fis-sistema immuni				Xokk anafilattiku, Raxx mal-gisem kollu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Polidipsija, Deidratazzjoni, Iperkalimja, Iperglicemija ¹ , Ipoglicemija ¹ , Ipernatrimija ¹ , Iperuricemija ¹ , Tnaqqis fl-aptit		
Disturbi fis-sistema nervuża		Sinkope ¹ , Uġiġ ta' ras ¹ , Sturdament ¹	Disġewsja	

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza			
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi vaskulari		Ipotensjoni ortostatika		
Disturbi gastro-intestinali	Tqalligh	Stitikezza, Dijarea ¹ , Ħalq xott		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Eċċimosi, Ħakk	Raxx bil-ħakk ¹	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Pollakurja, Poliurja	Indeboliment tal-kliewi	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għatx	Astenja, Deni, Telqa tal-ġisem ¹		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Disturbi tal-fwied ² , Insuffiċjenza tal-fwied akuta ³
Investigazzjonijiet		Demm fl-urina preżenti Żieda ta' alanine aminotransferase (ara sezzjoni 4.4) ¹ , Żieda ta' aspartate aminotransferase (ara sezzjoni 4.4) ¹ , Żieda tal-kreatinina fid-demm	Żieda fil-bilirubina (ara sezzjoni 4.4) ¹	Transaminases oghla ²
Proċeduri kirurġiċi u mediċi	Korrezzjoni mgħaġġla ta' iponatrimija, li kultant twassal għal sintomi newroloġiċi			

¹ osservati fi provi klinici li kienu qed jiġiharrgu indikazzjonijiet oħrajn

² minn studju tas-sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni f'iponatrimija sekondarja għal SIADH

³ osservat wara t-tqegħid fis-suq b'tolvaptan f'AKPKD. Trapjant tal-fwied kien meħtieġ.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Korrezzjoni mgħaġġla ta' iponatrimija

Fi studju tas-sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' tolvaptan f'iponatrimija sekondarja għal SIADH, li kien jinkludi proporzjon għoli ta' pazjenti b'tumuri (speċjalment kanċer ta' ċelloli żgħar tal-Pulmun), pazjenti b'livell baxx mil-linja bażi ta' sodium fis-serum kif ukoll pazjenti li kienu qed jużaw diuretici u/jew soluzzjoni ta' sodium chloride fl-istess waqt l-inċidenza ta' korrezzjoni mgħaġġla ta' iponatrimija giet osservata li hi oghla milli fil-provi klinici.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži waħidhom sa 480 mg u doži multipli sa 300 mg kuljum għal 5 ijiem kienu tollerati tajjeb fi provi kliniċi f'voluntieri b'saħħithom. M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal intossikazzjoni b'tolvaptan. Is-sinjali u s-sintomi ta' doża eċċessiva akuta huma mistennija li jkunu dawk ta' effett farmakoloġiku eċċessiv: zieda fil-konċentrazzjoni tas-sodium fis-serum, poliurja, għatx u deidratazzjoni/ipovolemija (akwareasi profusa u fit-tul).

F'pazjenti b'suspett ta' doża eċċessiva ta' tolvaptan, hija rakkomandata valutazzjoni tas-sinjali vitali, tal-konċentrazzjonijiet tal-elettroliti, tal-ECG u tal-istat tal-fluwidi. Sostituzzjoni xierqa tal-ilma u/jew tal-elettroliti għandha titkompla sakemm l-akwareasi tbatti. Id-dijalisi tista' ma tkunx effettiva biex tneħhi tolvaptan minhabba l-affinità għolja tiegħu li jehel ma' proteini fil-plażma umana (> 98 %).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Dijuretiċi, antagonisti ta' vasopressini, Kodiċi ATC: C03XA01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tolvaptan huwa antagonist selettiv ta' riċetturi V2 ta' vasopressin li jimblokka speċifikament l-irbit ta' arginine vasopressin (AVP) fir-riċetturi V2 tal-porzjonijiet tat-tarf (*distal portions*) tan-nefron. L-affinità ta' tolvaptan għar-riċettur V2 tal-bniedem hija 1.8 darbiet aktar minn dik ta' AVP indigena.

F'individwi adulti b'saħħithom, l-għoti mill-ħalq ta' doži ta' bejn 7.5 mg sa 120 mg ta' tolvaptan ipproduċa zieda fir-rata tal-eliminazzjoni tal-awrina fi żmien sagħtejn mit-teħid tad-doża. Wara doża orali unika ta' 7.5 mg għal 60 mg, il-volum tal-awrina fuq 24 siegħa żdied skont id-doża b'volumi ta' kuljum iwarjaw minn 3 sa 9 litri. Għal kull doża, ir-rati ta' eliminazzjoni marru lura fil-livelli fil-linja bażi wara 24 siegħa. Għal doži uniċi ta' 60 mg sa 480 mg, medja ta' madwar 7 litri ġew eliminati waqt 0 sa 12-il siegħa, indipendentement mid-doża. Doži notevolment oghla ta' tolvaptan jipproduċu risponsi aktar sostnuti mingħajr ma jaffettwaw il-kobor tal-eliminazzjoni, peress li konċentrazzjonijiet attivi ta' tolvaptan huma preżenti għal perijodi itwal ta' żmien.

Effikaċja klinika u sigurtà

Iponatrimija

F'2 provi kliniċi importanti ħafna, li kienu *double-blind*, ikkontrollati bi placebo, total ta' 424 pazjent b'iponatrimija ewvolemika jew ipervolemika (sodium fis-serum < 135 mEq/L) dovuti għal kawżi differenti fl-isfond (insuffiċjenza kardijaka [HF], ċirrozi tal-fwied, SIADH u oħrajn) kienu ttrattati għal 30 jum b'tolvaptan (n = 216) jew placebo (n = 208) b'doża inizjali ta' 15 mg/jum. Id-doża setgħet tiġi miżjuda għal minn 30 mg/jum u 60 mg/jum skont ir-rispons bi skema ta' titrazzjoni fuq 3 ijiem. Il-konċentrazzjoni medja ta' sodium fis-serum fil-bidu tal-prova kienet ta' 129 mEq/L (medda ta' 114 mEq/L sa 136 mEq/L).

L-*endpoint* primarju f'dawn il-provi kien l-AUC medju ta' kuljum għal bidla tas-sodium fis-serum mil-linja bażi sa Jum 4 u mil-linja bażi sa Jum 30. Tolvaptan kien superjuri għal placebo (p < 0.0001) għaž-żewġ perjodi fiż-żewġ studji. Dan l-effett deher fil-pazjenti kollha, is-sottosett severi (sodium fis-serum: < 130 mEq/L) u ħfief (sodium fis-serum: 130 mEq/L sa < 135 mEq/L) u għal kull sottosett ta' etjoloġija ta' mard (eż. HF, ċirrozi, SIADH/oħrajn). Wara 7 ijiem minn meta twaqqfet il-kura, il-valuri ta' sodium naqqsu għal-livelli tal-pazjenti ttrattati bil-placebo.

Wara 3 ijiem ta' trattament, l-analiżi miġbura minn żewġ provi wriet li kien hemm 5 darbiet aktar pazjenti li ħadu tolvaptan milli dawk li ħadu -placebo li kisbu n-normalizzazzjoni ta' konċentrazzjonijiet ta' sodium fis-serum (49 % vs. 11 %). Dan l-effett baqa' sejjer sa Jum 30, meta

aktar pazjenti li kienu qed jieħdu tolvaptan milli minn dawk li kienu fuq il-plaċebo, xorta kien għad kellhom konċentrazzjonijiet normali (60 % vs. 27 %). Dawn ir-responsi deħru f'pazjenti independentement mill-marda prinċipali. Ir-riżultati ta' stat ta' saħħa awto-evalwati permezz tal-Isthariġ dwar is-Saħħa SF-12 għal punteġġi mentali wrew titjib statistikament sinifikanti u klinikament rilevanti għat-trattament b'tolvaptan meta mqabbel mal-plaċebo.

It-tagħrif dwar is-sigurtà u l-effikaċja fuq perijodu ta' tul ta' żmien ta' tolvaptan kien studjat għal 106 ġimgħa fi prova klinika f'pazjenti (kull etjoloġija) li qabel kienu temmew wieħed mill-provi ewlenin dwar l-ponatrimija. Total ta' 111-il pazjent bdew it-trattament b'tolvaptan fi prova estiza *open-label*, kienet x'kienet l-għażla każwali li kellhom qabel. Deher titjib fil-livelli ta' sodium fis-serum mill-ewwel ġurnata wara li nġatat d-doża u dan baqa' sejjer għal evalwazzjonijiet li sar matul it-trattament għal sa Ġimgħa 106. Meta t-trattament kien imwaqqaf, il-konċentrazzjonijiet ta' sodium fis-serum tnaqqsu għal valuri li kienu bejn wieħed u ieħor dawk tal-linja bażi, minkejja li reġa' beda jingħata t-trattament standard.

Fi prova pilota, każwali (1:1:1), double blind li saret fuq 30 pazjent b'ponatrimija sekondarja għal SIADH, il-farmakodinamiċi ta' tolvaptan wara doži uniċi ta' 3.75 mg, 7.5 mg u 15 mg ġew valutati. Ir-riżultati kienu varjabbli ħafna b'sovrapożizzjoni kbira bejn il-gruppi dożati; il-bidliet ma kinux korrelatati b'mod sinifikanti mal-esponiment għal tolvaptan. Bidliet massimi medji tas-sodium fis-serum kienu l-ogħla wara doża ta' 15 mg (7.9 mmol/L) imma l-bidliet massimi medjani kienu l-ogħla għad-doża ta' 7.5 mg (6.0 mmol/L). Żidiet massimi individwali tas-sodium fis-serum kienu korrelatati negattivament bil-bilanċ ta' fluwidu; bidla medja fil-bilanċ ta' fluwidu wera tnaqqis dipendenti fuq id-doża. Bidla medja mill-volum ta' awrina kumulattiva fil-linja bażi u r-rati ta' eliminazzjoni fl-awrina kienu darbtejn oghla għad-doża ta' 15 mg meta mqabbla mad-doži ta' 7.5 mg u 3.75 mg, li wrew rispons simili.

Insuffiċjenza kardijaka

EVEREST (Effikaċja ta' Antagoniżmu Vasopressin fi Studju tar-Riżultat ta' Insuffiċjenza tal-Qalb b'Tolvaptan) kienet prova klinika li kellha riżultati għal tul ta' żmien, ikkontrollata, *double-blind*, għal pazjenti li kienu l-isptar b'insuffiċjenza kardijaka li kienet sejra għall-aġġar u sinjali u sintomi ta' volum eċċessiv. Fir-riżultati tal-prova fuq perijodu ta' żmien twil, total ta' 2 072 pazjent irċewew 30 mg ta' tolvaptan b'kura standard u 2 061 irċewew plaċebo b'kura standard. L-għan ewlieni tal-istudju kien li jqabbel l-effetti ta' tolvaptan + Kura Standard mal-plaċebo + Kura Standard fil-hin sal-mortalità kkaġunata minn kwalunkwe kawża u sal-hin tal-ewwel każ ta' mortalità kardjovaskulari jew ta' teħid l-isptar għal każijiet ta' insuffiċjenza kardijaka. It-trattament b'tolvaptan ma kellu ebda effett statistikament sinifikanti kemm favorevoli jew mhux favorevoli, fuq is-sopravivenza globali jew l-*endpoint* ikkombinat għal mortalità kardjovaskulari jew it-teħid l-isptar għal insuffiċjenza kardijaka, u ma pprovdix evidenza konvinċenti għal siwi klinikament rilevanti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'tolvaptan f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' iponatrimija kkawżata minn idratazzjoni eċċessiva (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara li jittieħed mill-ħalq, tolvaptan jiġi assorbit malajr bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlaħqu wara saġhtejn mit-teħid. Il-bijodisponibilità assoluta ta' tolvaptan hi ta' madwar 56 %. L-ġhoti ta' doża ta' 60 mg ma' ikla b'ħafna xaħam iżżid l-ogħla konċentrazzjonijiet 1.4 darbiet mingħajr ebda bidla fl-AUC u mingħajr bidla fil-ħruġ ta' awrina. Wara doži waħidhom ta' ≥ 300 mg, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jidhru li jilħqu massimu, possibilmint minħabba saturazzjoni mill-assorbiment.

Distribuzzjoni

Tolvaptan jeħel b'mod reversibbli (98 %) mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Tolvaptan jiġi metabolizzat b'mod estensiv mill-fwied. Anqas minn 1 % tas-sustanza attiva intatta tiġi eliminata minghajr ma tinbidel fl-awrina.

Studji *in-vitro* jindikaw li tolvaptan jew il-metabolit oxobutyric tiegħu jista' jkollhom il-potenzjal li jinibixxu t-trasportaturi OATP1B1, OAT3, BCRP u OCT1. L-ġhoti ta' rosuvastatin (sottostrat ta' OATP1B1) jew furosemide (sottostrat ta' OAT3) lil individwi b'saħħithom b'koncentrazzjonijiet għoljin fil-plażma tal-metabolit ta' oxobutyric acid (impeditur ta' OATP1B1 u OAT3) ma biddlux b'mod notevoli l-farmakokinetika ta' rosuvastatin jew furosemide. Ara sezzjoni 4.5.

Eliminazzjoni

Il-half-life ta' eliminazzjoni terminali hu ta' madwar 8 sigħat u konċentrazzjonijiet tal-istat fiss ta' tolvaptan ġew miksuba wara l-ewwel doża.

Sperimenti b'tolvaptan radjutikkettat wrew li 40 % tar-radjuattività kienet irkuprata fl-awrina u 59 % kienet irkuprata fl-ippurgar fejn tolvaptan mhux mibdul kien jammonta għal 32 % tar-radjutikkettat. Tolvaptan huwa biss komponent minuri fil-plażma (3 %).

Linearità

Tolvaptan għandu farmakokinetiċi lineari għal dożi ta' 7.5 mg sa 60 mg.

Il-farmakokinetiċi fi gruppi ta' pazjenti speċjali

Età

It-tneħħija ta' tolvaptan mhix affettwata b'mod sinifikanti mill-età.

Indeboliment fil-fwied

L-effett ta' funzjoni epatika indebolita b'mod hafif jew moderat (klassijiet A u B ta' Child-Pugh) fuq il-farmakokinetiċi ta' tolvaptan kien mistharreġ f'87 pazjent b'mard tal-fwied li ġej minn oriġini diversa. Ma dehret l-ebda bidla klinikament sinifikanti fit-tneħħija għal dożi li jvarjaw minn 5 mg sa 60 mg. Hemm informazzjoni ristretta hafna f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C).

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti f'edema epatika, l-AUC ta' tolvaptan f'pazjenti bil-fwied indebolit b'mod sever (Child-Pugh klassi C), u b'mod hafif jew moderat (Child-Pugh Klassijiet A u B), kien 3.1 darbiet u 2.3 darbiet oġhla minn dak ta' individwi b'saħħithom.

Indeboliment fil-kliwi

F'analizi fuq il-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għal pazjenti b'insuffiċjenza kardijaka, il-konċentrazzjonijiet ta' tolvaptan ta' pazjenti li għandhom indeboliment hafif fil-funzjoni renali (tneħħija ta' kreatinina [C_{cr}] ta' 50 mL/min sa 80 mL/min) jew moderat (C_{cr} 20 sa 50 mL/min) ma kinitx differenti b'mod sinifikanti minn konċentrazzjonijiet ta' tolvaptan f'pazjenti b'funzjoni renali normali (C_{cr} 80 mL/min sa 150 mL/min). L-effikaċja u s-sigurtà ta' tolvaptan f'dawk li għandhom tneħħija ta' kreatinina < 10 mL/min ma ġewx evalwati u għalhekk mhumiex magħrufa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

It-teratoġeniċità kienet innotata fi fniek li ġew mogħtija 1 000 mg/kg/jum (3.9 darbiet l-espożizzjoni għal bniedem fid-doża ta' 60 mg, abbażi tal-AUC). Ma deher l-ebda effett teratoġeniku fil-fniek f'doża ta' 300 mg/kg/jum (sa 1.9 darbiet l-espożizzjoni fil-bniedem, fid-doża ta' 60 mg, ibbażata fuq l-AUC).

Fi studju li sar madwar u wara ż-żmien tat-twelid fil-firien, ġie osservat li kien hemm dewmien fl-ossifikazzjoni u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ f'doża għolja ta' 1 000 mg/kg/jum. Żewġ studji dwar il-fertilità fil-firien urew effetti fuq il-ġenerazzjoni tal-ġenituri (tnaqqis fil-konsum tal-ikel u fiż-żieda fil-piż tal-ġisem, salivazzjoni), iżda tolvaptan ma kellux effett fuq l-prestazzjoni riproduttiva fl-irġiel u ma kienx hemm effetti fuq il-feti. Fin-nisa, kienu osservati ċikli estruwi mhux normali fiż-żewġ studji.

Il-livell fejn ma kien osservat l-ebda effett avvers (NOAEL, *no observed adverse effects level*) għall-effetti fuq ir-riproduzzjoni fin-nisa (100 mg/kg/jum) kien madwar 6.7 darbiet l-espożizzjoni fil-bniedem bid-doża ta' 60 mg, ibbażat fuq l-AUC.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Corscarmellose sodium
Hydroxypropyl cellulose
Maize starch
Indigo carmine aluminium lake (E 132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Tolvaptan Accord 7.5/15/30 mg pilloli jiġu bħala 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 pillola f'folji tal-PVC/Alu perforati ta' doża unika.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1719/001-012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, in-Netherlands

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolvaptan Accord 7.5 mg pilloli
tolvaptan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 7.5 mg tolvaptan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha l-lactose.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

7×1 pilloli
10×1 pilloli
28×1 pillola
30×1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tolvaptan Accord 7.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI TA' DOŻA UNIKA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolvaptan Accord 7.5 mg pilloli
tolvaptan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolvaptan Accord 15 mg pilloli
tolvaptan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 15 mg tolvaptan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha l-lactose.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

7×1 pilloli
10×1 pilloli
28×1 pillola
30×1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tolvaptan Accord 15 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI TA' DOŻA UNIKA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolvaptan Accord 15 mg pilloli
tolvaptan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolvaptan Accord 30 mg pilloli
tolvaptan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 30 mg tolvaptan.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha l-lactose.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

7×1 pilloli
10×1 pilloli
28×1 pillola
30×1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tolvaptan Accord 30 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI TA' DOŻA UNIKA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tolvaptan Accord 30 mg pilloli
tolvaptan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tolvaptan Accord 7.5 mg pilloli

Tolvaptan Accord 15 mg pilloli

Tolvaptan Accord 30 mg pilloli

tolvaptan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Tolvaptan Accord u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tolvaptan Accord
3. Kif għandek tiehu Tolvaptan Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tolvaptan Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Tolvaptan Accord u għalxiex jintuza

Tolvaptan Accord, li fih is-sustanza attiva tolvaptan jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha antagonisti vasopressin. Vasopressin huwa ormon li jgħin jipprevjeni t-telf tal-ilma mill-ġisem billi jnaqqas il-produzzjoni tal-awrina. Antagonista jfisser li jimpedixxi lil vasopressin milli jkollu effetti fuq iż-żamma tal-ilma. Dan iwassal għal tnaqqis fl-ammont ta' ilma billi tiżdied il-produzzjoni tal-awrina fil-ġisem u bħala riżultat t'hekk, jgħolli l-livell jew il-koncentrazzjoni ta' sodium fid-demem tiegħek.

Tolvaptan Accord jintuza biex jikkura livelli baxxi ta' sodium fis-serum fl-adulti. Jista' jkun li ġejt ordnat din il-medicina minhabba li għandek livell ta' sodium imnaqqas fid-demem tiegħek ikkawżat minn marda li tissejjah "sindromu ta' tnixxija mhux xierqa ta' ormon antidijuretika" (SIADH) fejn il-kliwi jzommu ammont żejjed ta' ilma. Din il-marda tirriżulta fi produzzjoni mhux xierqa tal-ormon vasopressin li setgħat ikkaġunat li l-livelli ta' sodium fid-demem tiegħek jitbaxxew hafna (iponatrimija). Dan jista' jwassal għal diffikultajiet biex tikkoncentra u fil-memorja, jew biex iżzomm il-bilanċ tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tolvaptan Accord

Tihux Tolvaptan Accord

- jekk inti allergiku għal tolvaptan jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6) jew jekk inti allergiku għal benzazepine jew derivati ta' benzazepine (eż., benazepril, conivaptan, fenoldopam mesylate jew mirtazapine)
- jekk il-kliwi tiegħek ma jaħdmux (ma jipproduċux awrina)
- jekk għandek kundizzjoni li żżid l-imluha f'demmek ("ipernatraemja")
- jekk għandek kundizzjoni li hi assoċjata ma' volum tad-demem baxx hafna
- jekk ma tindunax meta inti bil-għatx
- jekk inti tqila
- jekk qed treda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħel qabel tieħu Tolvaptan Accord:

- jekk ma tistax tixrob biżżejjed ilma jew inti ristrett/a fl-ammont ta' fluwidi li tista' tieħu
- jekk għandek diffikultajiet biex tagħmel l-awrina jew għandek prostata minfuħa
- jekk tbat minn mard tal-fwied
- jekk kellek reazzjoni allergika fil-passat għal benzazepine, tolvaptan jew derivati ohra ta' benzazepine (eż., benazepril, conivaptan, fenoldopam mesylate jew mirtazapine) jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina fil-passat (imniżżla f'sezzjoni 6)
- jekk tbat minn marda tal-kliwi li tissejjah mard tal-kliwi policistiku awtosomali dominanti (ADPKD – autosomal dominant polycystic kidney disease)
- jekk għandek id-dijabete.

Xorb adegwat ta' ilma

Tolvaptan Accord jikkawża telf ta' ilma minhabba li jgħolli l-produzzjoni tal-awrina tiegħek. Dan it-telf ta' ilma jista' jirriżulta f'effetti sekondarji bħal halq xott u għatx jew anke effetti sekondarji aktar severi li jinkludu problemi tal-kliwi (ara Sezzjoni 4). Għalhekk huwa importanti li jkollok aċċess għal ilma u li tista' tixrob ammonti li huma biżżejjed meta thossok bil-għatx.

Tfal u adolexxenti

Tolvaptan Accord mhux adattat għat-tfal u adolexxenti (taħt l-età ta' 18-il sena).

Mediċini ohra u Tolvaptan Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra, li jinkludu anke mediċini mingħajr riċetta. Dan jinkludi l-mediċini kollha miksuba mingħajr riċetta.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu izidu l-effett ta' din il-medicina:

- ketoconazole (kontra infezzjonijiet tal-moffa),
- antibijotiċi makrolide,
- diltiazam (trattament għal pressjoni tad-demm għolja u uġiġh fis-sider),
- prodotti ohrajn li jżidu l-melħ fid-demm tiegħek jew li fihom ammonti għolja ta' melħ.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jnaqqsu l-effett ta' din il-medicina:

- barbiturati (użati għat-trattament ta' epilessija/attakki pupletici u xi disturbi tal-irqad),
- rifampicin (kontra t-tuberkolosi).

Din il-medicina tista' żżid l-effett tal-mediċini li ġejjin:

- digoxin (użat għal trattament ta' irregolaritajiet fit-tahbit tal-qalb u kollass tal-qalb),
- dabigatran etexilate (jintuża biex iraqqaq id-demm),
- metformin (użat għal trattament tad-dijabete),
- sulfasalazine (użat għal trattament ta' mard infjammatorju tal-musrana jew artrite reumatika).

Din il-medicina tista' tnaqqas l-effett tal-mediċini li ġejjin:

- desmopressin (użat biex issaħħaħ il-fatturi ta' emboliżmu tad-demm).

Inti xorta għandek mnejn tkun tista' tieħu dawn il-mediċini u Tolvaptan Accord flimkien. It-tabib tiegħek ser ikun jista' jiddeċiedi x'inhu l-aħjar għalik.

Tolvaptan Accord ma' ikel u xorb

Evita li tixrob meraq tal-grejpfrut meta tieħu Tolvaptan Accord.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

M'għandekx tieħu din il-medicina jekk inti tqila jew qed tredda'.

Miżuri ta' kontraċezzjoni adegwati għandhom jintużaw waqt li tkun qed tintuża din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tolvaptan Accord mhux probabbli li jaffettwa hażin il-hila tiegħek li ssuq jew thaddem magni. Madankollu, kultant jista' jhossok stordut jew debboli, jew jista' jhossok hażin għal perijodu qasir.

Tolvaptan Accord fih lactose.

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Tolvaptan Accord

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- It-trattament b'Tolvaptan Accord għandu jinbeda go sptar
- Għal trattament għal livell baxx ta' sodium (iponatrimija) tiegħek, it-tabib ser jibda b'doża ta' 15 mg u mbagħad jista' jżidha sa massimu ta' 60 mg biex jinkiseb il-livell mixtieq ta' sodium fis-serum. Sabiex jiġu monitorati l-effetti ta' Tolvaptan Accord it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet regolari tad-demm. Sabiex jinkiseb il-livell mixtieq ta' sodju fis-serum it-tabib tiegħek jista' f'xi każijiet jagħti doża aktar baxxa ta' 7.5 mg.
- Ibla' l-pillola minghajr ma tomghodha, flimkien ma' tazza ilma.
- Hu l-pilloli darba kuljum preferibbilment filgħodu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu Tolvaptan Accord aktar milli suppost

Jekk inti ħadt aktar pilloli mid-doża preskritta lilek, **ixrob hafna ilma u kkuntattja t-tabib tiegħek jew l-isptar tiegħek minnufih**. Tinsix tiehu l-pakkett tal-mediċina miegħek sabiex ma jkun hemm l-ebda dubju dwar dak li ħadt.

Jekk tinsa tiehu Tolvaptan Accord

Jekk tinsa tiehu l-mediċina tiegħek, inti trid tiehu d-doża kif tiftakar fl-istess jum. Jekk ma tiħux il-pillola tiegħek f'għurnata waħda, hu d-doża normali fil-għurnata li jmiss. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Tolvaptan Accord

Jekk tieqaf tiehu Tolvaptan Accord dan jista' jwassal biex jerga' jkollok livell baxx ta' sodium. Għalhekk, inti għandek tieqaf tiehu Tolvaptan Accord jekk tinduna b'xi effetti sekondarji li jeħtieġu attenzjoni medika urġenti (ara sezzjoni 4) jew jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Jekk tinduna b'xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, għandu mnejn ikollok bżonn attenzjoni medika urġenti. Tibqax tiehu Tolvaptan Accord u immedjatament ikkuntattja tabib jew mur fl-eqreb sptar:

- issibha diffiċli biex tgħaddi ilma
- ikollok nefha fuq il-wiċċ, ix-xofftejn jew l-ilsien, ħakk, raxx ġeneralizzat, jew tharhir sever jew nuqqas ta' nifs (sintomi ta' reazzjoni allergika).

Kellem lit-tabib tieghek jekk isehhu sintomi ta' gheja, nuqqas ta' aptit, skumdità fin-naha tal-lemin tal-parti ta' fuq tal-addome, awrina skura jew suffejra (il-ġilda jew l-għajnejn jisfaru).

Effetti sekondarji ohrajn

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- thossok imdardar
- għatx
- zieda mgħagħġla fil-livell ta' sodium.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- tixrob ammonti eċċessivi ta' ilma
- telf ta' ilma
- livelli għoljin ta' sodium, potassium, kreatinina, aċidu uriku u zokkor fid-demm
- tnaqqis fil-livell ta' zokkor fid-demm
- tnaqqis fl-aptit
- ħass ħazin
- uġiġħ ta' ras
- sturdamen
- pressjoni baxxa meta tqum bil-wieqfa
- stitikezza
- dijarea
- ħalq xott
- emorragija f'irqajja' fuq il-ġilda
- ħakk
- zieda fil-ħtieġa li tgħaddi l-awrina, jew li tgħaddi l-awrina iktar ta' spiss
- gheja, debbulizza ġenerali
- deni
- thossok mhux f'siktek
- demm fl-awrina
- livelli oġhla ta' enzimi tal-fwied fid-demm
- livelli oġhla ta' kreatinina fid-demm.

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- tibdil fit-togħma
- problemi tal-kliewi.

Mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli)

- reazzjonijiet allergiċi (ara hawn fuq)
- problemi fil-fwied
- insuffiċjenza tal-fwied akuta (ALF – acute liver failure)
- zieda fl-enzimi tal-fwied.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tolvaptan Accord

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall- protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tolvaptan Accord

- Is-sustanza attiva hi tolvaptan.
Kull pillola Tolvaptan Accord 7.5 mg fiha 7.5 mg ta' tolvaptan.
Kull pillola Tolvaptan Accord 15 mg fiha 15 mg ta' tolvaptan.
Kull pillola Tolvaptan Accord 30 mg fiha 30 mg ta' tolvaptan.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, Indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Tolvaptan Accord u l-kontenut tal-pakkett

Tolvaptan Accord 7.5 mg: Pilloli ta' kulur blu ċar għal blu, tondi, bikonvessi, mhux miksija, imbewqa b'“MT” fuq naħa waħda u “18” fuq in-naħa l-oħra b'dimensjoni approssimattiva ta' 5.0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg: Pilloli ta' kulur blu ċar għal blu, triangolari, bikonvessi, mhux miksija, imbewqa b'“MT” fuq naħa waħda u “7” fuq in-naħa l-oħra b'dimensjoni approssimattiva ta' 6.7 x 6.3 x 3.3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg: Pilloli ta' kulur blu ċar għal blu, tondi, bikonvessi, mhux miksija, imbewqa b'“MT” fuq naħa waħda u “8” fuq in-naħa l-oħra b'dimensjoni approssimattiva ta' 8.1 mm.

Tolvaptan Accord 7.5/15/30 mg pilloli jiġu bħala 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 pillola f'folji tal-PVC/Alu perforati ta' doża unika f'kartuna.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

08039 Barcelona,

Spanja

Il-Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, il-Polonja

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, in-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.