

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletten

Elke tablet bevat 7,5 mg tolvaptan.

Hulpstof met bekend effect

17,5 mg lactose (als monohydraat) per tablet

Tolvaptan Accord 15 mg tabletten

Elke tablet bevat 15 mg tolvaptan.

Hulpstof met bekend effect

35 mg lactose (als monohydraat) per tablet

Tolvaptan Accord 30 mg tabletten

Elke tablet bevat 30 mg tolvaptan.

Hulpstof met bekend effect

70 mg lactose (als monohydraat) per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletten

Lichtblauwe tot blauwe, ronde, biconvexe tabletten zonder filmomhulling met een afmeting van ongeveer 5,0 mm en de opdruk 'MT' aan de ene kant en '18' aan de andere kant.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletten

Lichtblauwe tot blauwe, driehoekige, biconvexe tabletten zonder filmomhulling met een afmeting van ongeveer 6,7 x 6,3 x 3,3 mm en de opdruk 'MT' aan de ene kant en '7' aan de andere kant.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletten

Lichtblauwe tot blauwe, ronde, biconvexe tabletten zonder filmomhulling met een afmeting van ongeveer 8,1 mm en de opdruk 'MT' aan de ene kant en '8' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tolvaptan is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van hyponatriëmie als gevolg van het syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aangezien tijdens de titratiefase van een dosis het natriumgehalte in serum en de serumvolumestatus nauwlettend moet worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4), moet een behandeling met tolvaptan in het ziekenhuis worden ingesteld.

Dosering

De startdosis van tolvaptan moet eenmaal daags 15 mg zijn. De dosis kan verhoogd worden tot maximaal 60 mg eenmaal daags, in zoverre de patiënt die verdraagt, om de gewenste natriumspiegel in serum te bereiken.

Voor patiënten met een risico van een te snelle correctie van natriumgehalten, bijvoorbeeld patiënten met oncologische aandoeningen of met een zeer laag serumnatriumgehalte bij aanvang en patiënten die diuretica of natriumsupplementen gebruiken, moet een dosis van 7,5 mg worden overwogen (zie rubriek 4.4)

Tijdens de titratie moet de natriumspiegel in serum en de serumvolumestatus bij de patiënten gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4). Als de natriumgehalten in serum onvoldoende verbeteren, moeten andere behandelingsmogelijkheden in overweging worden genomen, ofwel ter vervanging van of als aanvulling op tolvaptan. Gebruik van tolvaptan in combinatie met andere opties kan leiden tot een verhoogd risico op te snelle correctie van natriumgehalten in serum (zie rubriek 4.4 en 4.5). Bij patiënten bij wie het natriumgehalte in serum voldoende stijgt, moeten de onderliggende ziekte en de natriumgehalten in serum regelmatig worden gecontroleerd om te zien of de behandeling met tolvaptan nog verder nodig blijft. In geval van hyponatriëmie wordt de behandelingsduur bepaald door de onderliggende ziekte en de behandeling ervan. De verwachting is dat een behandeling met tolvaptan nodig blijft tot de onderliggende ziekte voldoende is behandeld of tot het moment waarop hyponatriëmie geen klinische kwestie meer vormt. Tolvaptan mag niet samen met grapefruitsap worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Tolvaptan is gecontra-indiceerd bij anurische patiënten (zie rubriek 4.3). Tolvaptan is niet onderzocht bij patiënten met ernstig nierfalen. Bij deze populatie zijn de werkzaamheid en veiligheid niet voldoende vastgesteld.

Op basis van de beschikbare gegevens hoeft de dosis niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte tot matige vorm van nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). Bij deze patiënten moet de dosering met de nodige voorzichtigheid worden ingesteld, en moeten de elektrolyten en de volumestatus worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met een lichte of matige vorm van leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A en B) hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Ouderen

Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van tolvaptan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Tolvaptan wordt niet aanbevolen voor kinderen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De inname gebeurt bij voorkeur 's ochtends, met of zonder voedsel. Tabletten moeten met een glas water worden ingeslikt, zonder op de tabletten te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor benzazepine of benzazepinederivaten (zie rubriek 4.4)
- Anurie
- Volumedepletie
- Hypovolemische hyponatriëmie
- Hypernatriëmie
- Patiënten die geen dorstgevoel ervaren
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dringende noodzaak om de natriumspiegel in serum acuut te verhogen

Tolvaptan is niet onderzocht in gevallen waarbij een dringende noodzaak bestaat om de natriumspiegel in serum acuut te verhogen. Voor dergelijke patiënten moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Beschikbaarheid van water

Tolvaptan kan tot bijwerkingen leiden die verband houden met waterverlies, zoals dorst, droge mond en dehydratatie (zie rubriek 4.8). Daarom moeten patiënten water ter beschikking hebben en voldoende water kunnen drinken. Als patiënten die in beperkte mate vocht ter beschikking hebben met tolvaptan worden behandeld, moet extra voorzichtigheid worden betracht om te garanderen dat zij niet te sterk gedehydrateerd raken.

Dehydratatie

Bij patiënten die tolvaptan gebruiken, moet de volumestatus worden gecontroleerd omdat een behandeling met tolvaptan kan leiden tot ernstige dehydratatie, hetgeen een risicofactor is voor nierdisfunctie. Als dehydratatie optreedt, moeten de nodige maatregelen worden genomen die kunnen bestaan uit de noodzaak van onderbreking of vermindering van de dosis tolvaptan en meer vloeistofinname.

Obstructie van de urinelozing

De urinelozing moet gegarandeerd worden. Patiënten met een partiële obstructie van de urinelozing, bv. patiënten met hypertrofie van de prostaat of mictiestoornissen, lopen een groter risico op de ontwikkeling van acute retentie.

Vocht- en elektrolytenbalans

Bij alle patiënten moeten de vocht- en elektrolytenbalans gecontroleerd worden, vooral bij diegenen die een nier- en leverfunctiestoornis hebben. Toediening van tolvaptan kan leiden tot te snelle stijgingen van de natriumspiegel in serum (≥ 12 mmol/l in 24 uur, zie hieronder); daarom moet bij alle patiënten uiterlijk 4 tot 6 uur na het instellen van de behandeling de natriumspiegel in serum worden gecontroleerd. Tijdens de eerste 1 tot 2 dagen en totdat de dosis tolvaptan gestabiliseerd is, moeten de natriumspiegel in serum en de volumestatus minstens om de 6 uur worden gecontroleerd.

Te snelle correctie van de natriumspiegel in serum

Patiënten die bij aanvang een zeer lage natriumspiegel in serum hebben, kunnen een groter risico lopen op te snelle correctie van de natriumspiegel in serum. Een te snelle correctie van hyponatriëmie (stijging ≥ 12 mmol/l in 24 uur) kan leiden tot osmotische demyelinatie, wat leidt tot dysartrie, mutisme, dysfagie, lethargie, veranderingen in affectie,

spastische tetraparese, epileptische aanvallen, coma of overlijden. Na instelling van de behandeling moeten bijgevolg de natriumspiegel in serum en de volumestatus bij patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd (zie hierboven).

Om het risico van te snelle correctie van hyponatriëmie tot een minimum te beperken, moet de stijging van de natriumspiegel in serum minder dan 10 mmol/l in 24 uur tot 12 mmol/l in 48 uur zijn en minder dan 18 mmol/l in 48 uur. Derhalve zijn in het begin van de behandelingsfase meer beperkingen als voorzorgsmaatregel van toepassing.

Als de correctie van natrium tijdens de eerste 6 uur na toediening meer dan 6 mmol/l bedraagt of tijdens de eerste 6 tot 12 uur meer dan 8 mmol/l, moet er rekening mee worden gehouden dat de natriumspiegel in serum te snel wordt gecorrigeerd. Bij deze patiënten moet de natriumspiegel in serum vaker worden gecontroleerd en wordt toediening van een hypotone vloeistof aanbevolen. Indien de natriumspiegel in serum binnen 24 uur ≥ 12 mmol/l of binnen 48 uur ≥ 18 mmol/l stijgt, moet de behandeling met tolvaptan worden onderbroken of stopgezet, waarna hypotone vloeistof moet worden toegediend.

Bij patiënten die een groter risico lopen op demyelinisatiesyndromen (bijvoorbeeld patiënten met hypoxie, alcoholisme of ondervoeding) is de aangewezen correctiesnelheid van de natriumspiegel mogelijk lager dan die bij patiënten zonder risicofactoren; die patiënten moeten zeer nauwlettend worden gecontroleerd.

Patiënten die een andere behandeling voor hyponatriëmie hebben gekregen of die geneesmiddelen hebben gekregen die de natriumspiegel in serum doen stijgen (zie rubriek 4.5) voordat de behandeling met tolvaptan wordt ingesteld, moeten extra voorzichtig worden behandeld. Deze patiënten kunnen als gevolg van mogelijk aanvullende effecten een groter risico lopen op het ontwikkelen van een snelle correctie van de natriumspiegel in serum tijdens de eerste 1 tot 2 dagen van de behandeling. Gelijktijdige toediening van tolvaptan met andere behandelingen voor hyponatriëmie en met geneesmiddelen die de natriumspiegel in serum doen stijgen, wordt niet aanbevolen tijdens de aanvankelijke behandeling of voor andere patiënten die bij aanvang zeer lage natriumspiegels in serum hebben (zie rubriek 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetici met een verhoogde glucoseconcentratie (bv. meer dan 300 mg/dl) kunnen pseudo-hyponatriëmie vertonen. Voor en tijdens de behandeling met tolvaptan moet deze aandoening worden uitgesloten. Tolvaptan kan hyperglykemie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Daarom moeten diabetici die met tolvaptan worden behandeld, onder nauwlettend toezicht staan. Dit geldt vooral voor patiënten bij wie type II diabetes onvoldoende onder controle is.

Idiosyncratische hepatotoxiciteit

Leverbeschadiging als gevolg van tolvaptan is waargenomen in klinische onderzoeken naar een andere indicatie (autosomale dominante polycystische nierziekte [ADPKD]) met langdurig gebruik van tolvaptan bij hogere doses dan die voor de toegelaten indicatie (zie rubriek 4.8).

In de postmarketingervaring met tolvaptan bij ADPKD werd acuut leverfalen waarbij levertransplantatie noodzakelijk was, gemeld (zie rubriek 4.8).

In deze klinische onderzoeken werden bij 3 patiënten die met tolvaptan werden behandeld klinisch significant hogere waarden (meer dan $3 \times$ de bovengrens van normaal, *Upper Limit of Normal* [ULN]) voor alanineaminotransferase (ALAT) in serum alsook klinisch significant hogere waarden (meer dan $2 \times$ ULN) voor totaal bilirubine in serum waargenomen. Bovendien werd een hogere incidentie van significant hogere ALAT-waarden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met tolvaptan [4,4 % (42/958)] ten opzichte van diegenen die placebo kregen [1,0 % (5/484)]. Een stijging ($> 3 \times$ ULN) van aspartaataminotransferase (ASAT) in serum werd waargenomen bij 3,1 % (30/958) van de patiënten die met tolvaptan werden behandeld en 0,8 % (4/484) van de patiënten die placebo kregen. De meeste afwijkingen voor leverenzymen werden in de eerste 18 maanden van de behandeling waargenomen. Na stopzetting van tolvaptan verbeterden de verhogingen geleidelijk aan.

Deze bevindingen kunnen erop duiden dat tolvaptan onomkeerbare en mogelijk fatale leverbeschadiging kan veroorzaken.

In een post-autorisatieonderzoek naar de veiligheid van tolvaptan bij hyponatriëmie als gevolg van SIADH werden verscheidene gevallen van leverstoornissen en verhoogde transaminasen waargenomen (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die tolvaptan gebruiken en die symptomen melden die kunnen duiden op leverbeschadiging, waaronder vermoeidheid, anorexie, klachten in de rechterbovenbuik, donkere urine of geelzucht, moeten onmiddellijk leverfunctietests worden uitgevoerd. Als leverbeschadiging wordt vermoed, moet tolvaptan onmiddellijk worden gestaakt, moet een geschikte behandeling worden ingesteld en moeten onderzoeken worden uitgevoerd om de mogelijke oorzaak te bepalen. Tolvaptan mag niet opnieuw worden ingesteld bij patiënten, tenzij onweerlegbaar wordt vastgesteld dat de oorzaak van de waargenomen leverbeschadiging geen verband houdt met de behandeling met tolvaptan.

Anafylaxie

In postmarketingervaring is anafylaxie (waaronder anafylactische shock en gegeneraliseerde uitslag) zeer zelden gemeld na toediening van tolvaptan. Patiënten dienen zorgvuldig te worden opgevolgd tijdens de behandeling. Patiënten met bekende overgevoeligheidsreacties op benzazepines of benzazepinederivaten (bijv. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylaat of mirtazapine) kunnen een verhoogd risico op een overgevoeligheidsreactie op tolvaptan hebben (zie rubriek 4.3).

Als een anafylactische reactie optreedt of als andere ernstige allergische reacties optreden, moet de toediening van tolvaptan onmiddellijk worden stopgezet en een geschikte therapie worden ingesteld. Aangezien overgevoeligheid een contra-indicatie is (zie rubriek 4.3), mag nooit een behandeling opnieuw worden gestart na een anafylactische reactie of andere ernstige allergische reacties.

Lactose

Tolvaptan bevat lactose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of moet zijn glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening met andere behandelingen voor hyponatriëmie en geneesmiddelen die het natriumgehalte in serum doen stijgen

Er is geen ervaring opgedaan in gecontroleerde klinische onderzoeken met het gelijktijdige gebruik van tolvaptan en andere behandelingen voor hyponatriëmie, zoals hypertone natriumchlorideoplossing, orale natriumpreparaten, en geneesmiddelen die het natriumgehalte in serum doen stijgen. Geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte, zoals bruisende analgetica en bepaalde behandelingen voor dyspepsie die natrium bevatten, kunnen de natriumspiegel in serum ook doen stijgen. Het gelijktijdige gebruik van tolvaptan met andere behandelingen voor hyponatriëmie of andere geneesmiddelen die de natriumspiegel in serum doen stijgen, kunnen leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van een snelle correctie van de natriumspiegel in serum (zie rubriek 4.4) en wordt daarom niet aanbevolen tijdens de aanvankelijke behandeling of voor andere patiënten die bij aanvang zeer lage natriumspiegels in serum hebben, waarbij snelle correctie een risico kan inhouden voor osmotische demyelinisatie (zie rubriek 4.4).

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van tolvaptan

CYP3A4-remmers

Na toediening van sterke CYP3A4-remmers stegen de plasmaconcentraties van tolvaptan met hoogstens een 5,4-voudige AUC (*area under time-concentration curve*). Voorzichtigheid is geboden wanneer CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, macrolideantibiotica, diltiazem) gelijktijdig met tolvaptan worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Wanneer tolvaptan gelijktijdig met grapefruitsap werd toegediend, leidde dit tot een 1,8-voudige stijging in de blootstelling aan tolvaptan. Patiënten die tolvaptan innemen, moeten grapefruitsap vermijden.

CYP3A4-inductoren

Plasmaconcentraties van tolvaptan daalden met maximaal 87 % (AUC) na toediening van CYP3A4-inductoren. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, barbituraten) gelijktijdig met tolvaptan worden toegediend.

Effect van tolvaptan op de farmacokinetiek van andere producten

CYP3A4-substraten

Bij gezonde proefpersonen had tolvaptan, een CYP3A4-substraat, geen effect op de plasmaconcentraties van bepaalde andere CYP3A4-substraten (bv. warfarine of amiodaron). Tolvaptan leidde tot een 1,3-voudige tot 1,5-voudige stijging in de plasmapijgel van lovastatine. Hoewel deze stijging klinisch niet relevant is, wijst dit er toch op dat tolvaptan de blootstelling aan CYP3A4-substraten potentieel kan verhogen.

Transportersubstraten

P-glycoproteïnesubstraten

In-vitro-onderzoek duidt erop dat tolvaptan een substraat en competitieve remmer is van P-glycoproteïne (P-gp). *Steady-state*-concentraties van digoxine waren verhoogd (met een factor 1,3 voor de maximaal waargenomen plasmaconcentratie [C_{max}] en met een factor 1,2 voor *area under the plasma concentration-time curve* over het doseringsinterval [AUC_{τ}]) bij gelijktijdige toediening met meerdere eenmaal daagse doses van 60 mg tolvaptan. Patiënten die digoxine of andere P-gp-substraten met een smalle therapeutische index krijgen (bv. dabigatranetexilaat), moeten daarom met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en bij hen dienen daarom de effecten van overmatige digoxine te worden gecontroleerd wanneer ze met tolvaptan worden behandeld.

BCRP en OCT1

Gelijktijdige toediening van tolvaptan (90 mg) met rosuvastatine (5 mg), een BCRP-substraat, verhoogde de C_{max} en AUC_t van rosuvastatine met respectievelijk 54 % en 69 %. Indien BCRP-substraten (bv. sulfasalazine) tegelijk met tolvaptan worden toegediend, moeten patiënten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en op overmatige effecten van deze geneesmiddelen worden gecontroleerd.

Indien OCT1-substraten (bv. metformine) tegelijk met tolvaptan worden toegediend, moeten patiënten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en op overmatige effecten van deze geneesmiddelen worden gecontroleerd.

Diuretica

Hoewel er geen synergistisch of aanvullend effect blijkt te zijn bij gelijktijdig gebruik van tolvaptan en lis- en thiazidediuretica, kan elke geneesmiddelenklasse leiden tot ernstige dehydratatie, hetgeen een risicofactor is voor nierdisfunctie. Als dehydratatie of nierdisfunctie optreedt, moeten de nodige maatregelen worden genomen die kunnen bestaan uit de noodzaak van onderbreking of vermindering

van de dosis tolvaptan en/of diuretica, meer vloeistofinname, andere mogelijke oorzaken van nierdisfunctie of dehydratatie evalueren en behandelen.

Gelijktijdige toediening met vasopressineanalogen

Naast het renale waterdiuretische effect dat tolvaptan heeft, kan tolvaptan de vasculaire vasopressine V2-receptoren blokkeren die een rol spelen bij de vrijgifte van stollingsfactoren (bv. vonwillebrandfactor) van endotheelcellen. Daarom kan het effect van vasopressineanalogen, zoals desmopressine, verzwakt zijn bij patiënten die dergelijke analogen gebruiken om bloedingen te voorkomen of onder controle te brengen en die tegelijkertijd met tolvaptan worden behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tolvaptan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Tolvaptan is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met tolvaptan.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tolvaptan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat tolvaptan in de moedermelk wordt uitgescheiden (zie voor details rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Tolvaptan is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek heeft effecten op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tolvaptan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het autorijden of het gebruik van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat er af en toe duizeligheid, asthenie of syncope kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het bijwerkingenprofiel van tolvaptan bij SIADH is gebaseerd op een database van klinische onderzoeken bij 3.294 patiënten die met tolvaptan zijn behandeld en komt overeen met de farmacologie van de werkzame stof. De farmacodynamisch voorspelbare en vaakst gerapporteerde bijwerkingen zijn dorst, droge mond en pollakisurie die bij ongeveer 18 %, 9 % en 6 % van de patiënten optreden.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen in klinische onderzoeken komen overeen met zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequenties van de bijwerkingen die in de postmarketingfase zijn gemeld, kunnen niet worden bepaald omdat ze afkomstig zijn van spontane meldingen. Daarom worden de frequenties van deze bijwerkingen aangegeven als "niet bekend".

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylactische shock, gegeneraliseerde huiduitslag
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		polydipsie, dehydratie, hyperkaliëmie, hyperglykemie, hypoglykemie ¹ , hypernatriëmie ¹ , hyperurikemie ¹ , verminderde eetlust		
Zenuwstelsel-aandoeningen		syncope ¹ , hoofdpijn ¹ , duizeligheid ¹	dysgeusie	
Bloedvat-aandoeningen		orthostatische hypotensie		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid	constipatie, diarree ¹ , droge mond		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		ecchymose, pruritus	pruritische rash ¹	
Nier- en urineweg-aandoeningen		pollakisurie, polyurie	nierfunctiestoornis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	dorst	asthenie, pyrexie, malaise ¹		
Lever- en galaandoeningen				leverstoornissen ² , acuut leverfalen ³
Onderzoeken		bloed in urine aanwezig ¹ , alanine-aminotransferase verhoogd (zie rubriek 4.4) ¹ , aspartaataminotransferase verhoogd (zie rubriek 4.4) ¹ , creatinine in bloed verhoogd	bilirubine verhoogd (zie rubriek 4.4) ¹	verhoogde transaminasen ²

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Chirurgische en medische verrichtingen	snelle correctie van hyponatriëmie, soms resulterend in neurologische symptomen			

¹ waargenomen in klinische onderzoeken naar andere indicaties

² uit post-autorisatieonderzoek naar de veiligheid bij hyponatriëmie als gevolg van SIADH

³ waargenomen in de postmarketingfase met tolvaptan bij ADPKD. Levertransplantatie was noodzakelijk.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Snelle correctie van hyponatriëmie

In een post-autorisatieonderzoek naar de veiligheid van tolvaptan bij hyponatriëmie als gevolg van SIADH, met een hoog percentage patiënten met tumoren (vooral kleincellige longkanker), patiënten met een lage serumnatriumspiegel bij aanvang, en patiënten die gelijktijdig diuretica en/of natriumchlorideoplossing gebruikten, bleek de incidentie van snelle correctie van hyponatriëmie hoger te zijn dan in klinische onderzoeken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken met gezonde vrijwilligers werden enkelvoudige doses tot 480 mg en meervoudige doses tot 300 mg per dag gedurende 5 dagen goed verdragen. Er is geen specifiek antidotum voor intoxicatie van tolvaptan. De te verwachten tekenen en symptomen van een acute overdosering zijn die van een overmatig farmacologisch effect: een stijging van de natriumconcentratie in serum, polyurie, dorst en dehydratie/hypovolemie (overvloedige en langdurige waterdiurese).

Bij patiënten bij wie een overdosering van tolvaptan wordt vermoed, wordt aanbevolen vitale functies, elektrolytenconcentraties, ECG en vochtstatus te evalueren. Een geschikte vervanging van water en/of elektrolyten moet worden voortgezet tot de waterdiurese afneemt. Het is mogelijk dat dialyse niet doeltreffend is om tolvaptan te verwijderen vanwege zijn sterke bindingsaffiniteit voor humaan plasma-eiwit (> 98 %).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diuretica, vasopressineantagonisten, ATC-code: C03XA01

Werkingsmechanisme

Tolvaptan is een selectieve vasopressine V2-receptorantagonist die specifiek de binding van argininevasopressine (AVP) aan de V2-receptor van de distale delen van het nefron blokkeert. De affiniteit van tolvaptan voor de humane V2-receptor is het 1,8-voud van die van native AVP.

Orale toediening van doses van 7,5 mg tot 120 mg tolvaptan leidden bij gezonde, volwassen proefpersonen tot een stijging in het percentage van uitscheiding in urine binnen 2 uur na toediening van de dosis. Na enkelvoudige orale doses van 7,5 mg tot 60 mg steeg het urinevolume over een periode van 24 uur dosisafhankelijk, waarbij de dagelijkse volumes varieerden van 3 tot 9 liter. Bij alle doses bereikte het percentage van uitscheiding in urine na 24 uur opnieuw de aanvangswaarde. Voor enkelvoudige doses van 60 mg tot 480 mg werd gemiddeld ongeveer 7 liter gedurende een periode van 0 tot 12 uur uitgescheiden, ongeacht de dosis. Aanzienlijk hogere doses tolvaptan geven een meer aanhoudende reactie zonder invloed op de omvang van de excretie, aangezien actieve concentraties van tolvaptan gedurende langere tijd aanwezig zijn.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Hyponatriëmie

In 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische hoofdonderzoeken werden in totaal 424 patiënten met euvolemische of hypervolemische hyponatriëmie (natriumspiegel in serum < 135 mEq/l) als gevolg van diverse onderliggende oorzaken (hartfalen [HF], levercirrose, SIADH en andere) gedurende 30 dagen behandeld met tolvaptan (n = 216) of placebo (n = 208) met een aanvangsdosis van 15 mg/dag. Afhankelijk van de reactie kon de dosis aan de hand van een titratieschema over een periode van 3 dagen verhoogd worden tot 30 mg/dag en 60 mg/dag. De gemiddelde natriumconcentratie in serum bij aanvang van het onderzoek bedroeg 129 mEq/l (bereik 114 mEq/l tot 136 mEq/l).

Het primaire eindpunt voor deze onderzoeken was de gemiddelde dagelijkse AUC voor wijziging van de natriumspiegel in serum van de uitgangswaarde tot dag 4 en van de uitgangswaarde tot dag 30. In beide onderzoeken was tolvaptan voor beide periodes superieur ten opzichte van placebo (p < 0,0001). Dit effect werd bij alle patiënten waargenomen, de ernstige (natriumspiegel in serum: < 130 mEq/l) en lichte (natriumspiegel in serum: 130 mEq/l tot < 135 mEq/l) subgroepen en voor subgroepen van alle mogelijke ziekte-etiologieën (bv. HF, cirrose, SIADH/andere). Zeven dagen na stopzetting van de behandeling daalden de natriumwaarden tot de waarden van de patiënten die met placebo behandeld werden.

Na een behandeling gedurende 3 dagen bleek uit de gepoolde analyse van de twee onderzoeken dat er 5 maal meer met tolvaptan behandelde patiënten waren die opnieuw normale natriumconcentraties in serum bereikten dan met placebo behandelde patiënten (49 % tegenover 11 %). Dit effect hield aan tot dag 30 waarop er meer met tolvaptan behandelde patiënten waren die nog steeds normale concentraties vertoonden dan met placebo behandelde patiënten (60 % tegenover 27 %). Deze reacties werden bij patiënten waargenomen, ongeacht de onderliggende aandoening. De resultaten van de zelfbeoordeling voor de gezondheidstoestand aan de hand van de SF-12 gezondheidsenquête voor mentale scores toonden statistisch significante en klinisch relevante verbeteringen aan voor een behandeling met tolvaptan ten opzichte van een behandeling met placebo.

Gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tolvaptan op lange termijn werden over een periode van maximaal 106 weken beoordeeld in een klinisch onderzoek bij patiënten (met een willekeurige ziekteoorzaak) die eerder een van de hoofdonderzoeken naar hyponatriëmie voltooid hadden. In totaal startten 111 patiënten met een behandeling met tolvaptan in een *open-label* vervolgonderzoek, ongeacht de eerdere randomisatie. Al vanaf de eerste dag na toediening van de dosis werden verbeteringen van de natriumspiegels in serum waargenomen en deze hielden aan tijdens de beoordelingen tot en met week 106 van de behandeling. Wanneer de behandeling werd stopgezet, daalden de natriumconcentraties in serum tot ongeveer de uitgangswaarden, ondanks het feit dat de standaardbehandeling opnieuw werd ingesteld.

In een gerandomiseerd (1:1:1), dubbelblind onderzoek met 30 patiënten met hyponatriëmie als gevolg van SIADH, werd de farmacodynamiek van tolvaptan na enkelvoudige doses van 3,75 mg, 7,5 mg en 15 mg beoordeeld. De resultaten waren zeer variabel met grote overlap tussen de dosisgroepen; de veranderingen waren niet significant gecorreleerd met blootstelling aan tolvaptan. De gemiddelde maximale veranderingen in serumnatrium waren het hoogst na de dosis van 15 mg (7,9 mmol/l), maar de mediane maximale veranderingen waren het hoogst na de dosis van 7,5 mg (6,0 mmol/l).

Individuele maximale stijgingen in serumnatrium waren negatief gecorreleerd met de vochtbalans; de gemiddelde verandering in vochtbalans vertoonde een dosisafhankelijke daling. De gemiddelde verandering in cumulatief urinevolume en percentage uitscheiding in de urine was voor de dosis van 15 mg tweemaal zo hoog als voor de doses van 7,5 mg en 3,75 mg, die vergelijkbare responsen vertoonden.

Hartfalen

EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* - onderzoek met tolvaptan naar de werkzaamheid van vasopressineantagonisme bij hartfalen) was een dubbelblind, gecontroleerd, klinisch onderzoek naar het resultaat op lange termijn bij patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen met verergering van HF en verschijnselen en symptomen van volumeoverbelasting. In het onderzoek naar het resultaat op lange termijn kregen in totaal 2.072 patiënten 30 mg tolvaptan in combinatie met een standaardbehandeling en 2.061 placebo in combinatie met een standaardbehandeling. De primaire doelstelling van het onderzoek bestond uit het vergelijken van de effecten van tolvaptan + standaardbehandeling met placebo + standaardbehandeling voor de tijd tot mortaliteit wegens alle oorzaken en voor de tijd tot het eerste optreden van cardiovasculaire (CV) mortaliteit of ziekenhuisopname voor HF. Een behandeling met tolvaptan had geen statistisch significant gunstig of ongunstig effect op de algemene overleving of het gecombineerde eindpunt van CV mortaliteit of ziekenhuisopname voor HF, en leverde geen overtuigend bewijs voor een klinisch relevant voordeel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met tolvaptan in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van dilutionele hyponatriëmie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt tolvaptan snel geabsorbeerd; piekplasmaconcentraties treden ongeveer 2 uur na toediening van de dosis op. De absolute biologische beschikbaarheid van tolvaptan bedraagt ongeveer 56 %. Gelijktijdige toediening van een dosis van 60 mg met een vetrijke maaltijd verhoogt de piekconcentraties met een factor 1,4 zonder dat de AUC-waarde en het volume uitgescheiden urine veranderen. Na toediening van enkelvoudige orale doses van ≥ 300 mg blijken piekplasmaconcentraties een plateauwaarde te bereiken, mogelijk als gevolg van een verzadigde absorptie.

Distributie

Tolvaptan bindt op omkeerbare wijze (98 %) aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Tolvaptan wordt in grote mate door de lever gemetaboliseerd. Minder dan 1 % van de intacte werkzame stof wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden.

In-vitro-onderzoek duidt erop dat tolvaptan of zijn oxobutyrimetaboliet een mogelijk remmend effect heeft op de transporteiwitten OATP1B1, OAT3, BCRP en OCT1. Toediening van rosuvastatine (OATP1B1-substraat) of furosemide (OAT3-substraat) aan gezonde proefpersonen met verhoogde plasmaconcentraties van het oxobutyrimetaboliet (remmer van OATP1B1 en OAT3) veranderde de farmacokinetiek van rosuvastatine of furosemide niet noemenswaardig. Zie rubriek 4.5.

Eliminatie

De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 8 uur en *steady-state* concentraties van tolvaptan worden na de eerste dosis bereikt.

Uit experimenten met radioactief gemerkt tolvaptan bleek dat 40 % van de radioactiviteit in de urine werd teruggevonden en 59 % in feces, waarbij ongewijzigd tolvaptan 32 % van de radioactiviteit voor zijn rekening nam. Tolvaptan vormt slechts een klein onderdeel van plasma (3 %).

Lineariteit

Tolvaptan heeft lineaire farmacokinetische eigenschappen bij doses van 7,5 mg tot 60 mg.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Leeftijd

Leeftijd heeft geen significante invloed op de klaring van tolvaptan.

Leverfunctiestoornis

Het effect van een lichte of matige vorm van leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A en B) op de farmacokinetiek van tolvaptan werd onderzocht bij 87 patiënten met een leveraandoening met diverse oorzaken. Voor doses variërend van 5 mg tot 60 mg zijn geen klinisch significante wijzigingen in de klaring waargenomen. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over patiënten met een ernstige vorm van leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C).

In een analyse van de farmacokinetiek van een populatie met patiënten met leveroedeem was de AUC van tolvaptan bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh klasse C) en lichte of matige (Child-Pugh klasse A en B) leverfunctiestoornis 3,1 maal en 2,3 maal hoger dan die bij gezonde proefpersonen.

Nierfunctiestoornis

Bij een analyse van de farmacokinetiek voor een populatie voor patiënten met hartfalen waren de tolvaptanconcentraties bij patiënten met een lichte (creatinineklaring [C_{cr}] 50 ml/min tot 80 ml/min.) of matige (C_{cr} 20 ml/min tot 50 ml/min.) vorm van nierfunctiestoornis niet significant anders dan de tolvaptanconcentraties bij patiënten met een normale nierfunctie (C_{cr} 80 ml/min tot 150 ml/min.). De werkzaamheid en veiligheid van tolvaptan bij diegenen die een creatinineklaring van < 10 ml/min. hebben, is niet beoordeeld en daarom niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Er werd teratogeniciteit waargenomen bij konijnen die 1.000 mg/kg/dag toegediend kregen (3,9 maal de blootstelling voor de mens bij de dosis van 60 mg, op basis van AUC). Er zijn geen teratogene effecten waargenomen bij konijnen die 300 mg/kg/dag toegediend kregen (tot 1,9 maal de blootstelling voor de mens bij de dosis van 60 mg, op basis van AUC). In een peri- en postnataal onderzoek bij ratten werden vertraagde botvorming en een verminderd lichaamsgewicht van de jongen waargenomen bij de hoge dosis van 1.000 mg/kg/dag.

Twee onderzoeken naar de vruchtbaarheid bij ratten toonden effecten aan op de oudergeneratie (verminderde consumptie van voedsel en gewichtstoename, speekselvloed), maar tolvaptan had geen effect op de voortplantingsprestatie bij mannetjesdieren en er waren geen effecten op de foetussen. Bij vrouwtjesdieren werden in beide onderzoeken abnormale oestruscycli waargenomen.

De *no observed adverse effect level* (NOAEL – dosis waarbij geen bijwerking is waargenomen) voor effecten op de voortplanting bij vrouwtjesdieren (100 mg/kg/dag) was ongeveer 6,7 maal de blootstelling voor de mens bij de dosis van 60 mg, op basis van AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Natriumcroscarmellose
Hydroxypropylcellulose
Maïszetmeel
Indigokarmijn aluminium verflak (E 132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletten zijn verkrijgbaar als 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tablet in PVC/Alu geperforeerde eenheidsdosisblisters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1719/001-012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletten
tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 7,5 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

7×1 tablet
10×1 tablet
28×1 tablet
30×1 tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSBLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletten
tolvaptan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolvaptan Accord 15 mg tabletten
tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 15 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

7×1 tablet
10×1 tablet
28×1 tablet
30×1 tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tolvaptan Accord 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSBLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolvaptan Accord 15 mg tabletten
tolvaptan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolvaptan Accord 30 mg tabletten
tolvaptan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 30 mg tolvaptan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tablet

7×1 tablet
10×1 tablet
28×1 tablet
30×1 tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Tolvaptan Accord 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSBLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolvaptan Accord 30 mg tabletten
tolvaptan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletten

Tolvaptan Accord 15 mg tabletten

Tolvaptan Accord 30 mg tabletten

tolvaptan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud deze bijsluiter

1. Wat is Tolvaptan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overig informatie

1. Wat is Tolvaptan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Tolvaptan Accord, dat de werkzame stof tolvaptan bevat, behoort tot een groep geneesmiddelen die vasopressineantagonisten worden genoemd. Vasopressine is een hormoon dat, door de urineproductie te verminderen, helpt te voorkomen dat het lichaam water verliest. Antagonist betekent dat het ervoor zorgt dat vasopressine geen invloed kan hebben op het vasthouden van water. Hierdoor wordt de hoeveelheid water in het lichaam verminderd door een verhoogde urineproductie, waardoor het natriumgehalte of de natriumconcentratie in uw bloed stijgt.

Tolvaptan Accord wordt gebruikt voor de behandeling van lage natriumgehalten in serum bij volwassenen. Men heeft u dit geneesmiddel voorgeschreven omdat u een verlaagd natriumgehalte in uw bloed heeft als gevolg van een aandoening die “syndroom van inadequate antidiuretische hormoonsecretie” (SIADH) wordt genoemd, waarbij de nieren te veel water vasthouden. Door deze aandoening wordt het hormoon vasopressine onvoldoende geproduceerd waardoor de natriumconcentratie in uw bloed te laag wordt (hyponatriëmie). Dat kan leiden tot concentratie- en geheugenstoornissen, of tot evenwichtsstoornissen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of u bent allergisch voor benzazepine of of benzazepinederivaten (bijv. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylaat of mirtazapine).
- Uw nieren werken niet (produceren geen urine).
- U heeft een aandoening waardoor het zoutgehalte in uw bloed stijgt (“hypernatriëmie”).
- U heeft een aandoening die gepaard gaat met een zeer laag bloedvolume.
- U beseft niet wanneer u dorst heeft.
- U bent zwanger.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u onvoldoende water kunt drinken of als u onvoldoende vocht ter beschikking heeft
- als u moeilijk kunt plassen of een vergrote prostaat heeft
- als u een leveraandoening heeft
- als u vroeger een allergische reactie heeft gehad op benzazepine, tolvaptan of andere van benzazepine afgeleide stoffen (bijv. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylaat of mirtazapine), of op een van de andere stoffen van dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- als u lijdt aan een nierziekte die autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) heet
- als u diabetes heeft.

Voldoende water drinken

Dit middel leidt tot waterverlies, omdat het uw urineproductie verhoogt. Dit waterverlies kan tot bijwerkingen leiden, zoals droge mond en dorst, of nog ernstigere bijwerkingen, zoals nierproblemen (zie rubriek 4). Daarom is het belangrijk dat u water ter beschikking heeft en dat u voldoende water kunt drinken wanneer u dorst heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel is niet geschikt voor kinderen en jongeren (tot 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Tolvaptan Accord nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

De volgende geneesmiddelen kunnen het effect van Tolvaptan Accord versterken:

- ketoconazol (tegen schimmelinfecties)
- macrolideantibiotica
- diltiazem (behandeling voor hoge bloeddruk en pijn op de borst)
- andere producten die het zoutgehalte in uw bloed doen stijgen of die grote hoeveelheden zout bevatten.

De volgende geneesmiddelen kunnen het effect van Tolvaptan Accord afzwakken:

- barbituraten (worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie/epileptische aanvallen (insulten) en bepaalde slaapstoornissen)
- rifampicine (tegen tuberculose).

Tolvaptan Accord kan het effect van de volgende geneesmiddelen versterken:

- digoxine (wordt gebruikt voor de behandeling van onregelmatige hartslag en onvoldoende pompkracht van het hart (hartfalen))
- dabigatranetexilaat (wordt gebruikt om het bloed te verdunnen)
- metformine (wordt gebruikt om diabetes te behandelen)
- sulfasalazine (wordt gebruikt om inflammatoire darmziekte of reumatoïde artritis te behandelen).

Tolvaptan Accord kan het effect van de volgende geneesmiddelen afzwakken:

- desmopressine (wordt gebruikt voor de verhoging van bloedstollingsfactoren).

Toch kan het in orde zijn dat u deze geneesmiddelen in combinatie met Tolvaptan Accord inneemt. Uw arts zal kunnen bepalen wat voor u geschikt is.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Drink, als u dit middel inneemt, geen grapefruitsap.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Neem dit geneesmiddel **niet** in als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

U moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit middel een nadelig effect heeft op uw vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Af en toe kunt u echter kortstondig duizelig zijn of een zwak gevoel hebben of flauwvallen.

Tolvaptan Accord bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Een behandeling met dit middel zal in het ziekenhuis worden ingesteld.
- Voor het behandelen van uw lage natriumgehalte (hyponatriëmie) zal uw arts starten met een dosis van 15 mg en kan hij/zij die vervolgens verhogen tot maximaal 60 mg om het gewenste natriumgehalte in uw serum te bereiken. Om de effecten van dit middel te controleren, zal uw arts regelmatig bloedtests uitvoeren. Om het gewenste natriumgehalte in uw serum te bereiken, kan uw arts u in sommige gevallen een lagere dosis van 7,5 mg geven.
- Slik de tablet met een glas water in, zonder erop te kauwen.
- Neem de tabletten eenmaal per dag in, bij voorkeur 's ochtends, met of zonder voedsel.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten dan uw voorgeschreven dosis heeft ingenomen, **drink dan veel water en neem meteen contact op met uw arts of het plaatselijke ziekenhuis**. Denk eraan de verpakking van het geneesmiddel mee te nemen, zodat duidelijk is wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten uw geneesmiddel in te nemen, moet u de dosis diezelfde dag innemen zodra u er aan denkt. Als u uw tablet een bepaalde dag niet inneemt, neem dan de dag daarna uw normale dosis in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met het innemen van dit middel kan dit ertoe leiden dat uw natriumgehalte opnieuw lage waarden zal vertonen. Daarom mag u het innemen van dit middel pas stopzetten als u bijwerkingen opmerkt die dringend medische zorgen vereisen (zie rubriek 4) of als uw arts u zegt dat te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt, heeft u mogelijk dringend medische hulp nodig. Stop de inname van dit middel en neem meteen contact op met een arts of ga naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u:

- moeilijk kunt plassen
- een zwelling opmerkt van het gezicht, de lippen of tong, jeuk, algemene uitslag, of ernstige piepende ademhaling of kortademigheid (symptomen van een allergische reactie).

Raadpleeg uw arts als de symptomen vermoeidheid, verminderde eetlust, klachten in de rechterbovenbuik, donkere urine of geelzucht (gele verkleuring van huid of ogen) optreden.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen)

- zich misselijk voelen
- dorst
- snelle stijging van het natriumgehalte.

Vaak (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 personen)

- veelvuldig water drinken
- waterverlies
- hoog gehalte van natrium, kalium, creatinine, urinezuur en bloedsuiker
- verlaagd gehalte bloedsuiker
- verminderde eetlust
- flauwvallen
- hoofdpijn
- duizeligheid
- lage bloeddruk wanneer men rechtop gaat staan
- constipatie
- diarree
- droge mond
- bloeding in de vorm van vlekken in de huid
- jeuk
- verhoogde drang om te plassen, of om vaker te plassen
- vermoeidheid, algehele zwakte
- koorts
- algeheel gevoel van onwel zijn
- bloed in urine
- verhoogde leverenzymgehaltenes in het bloed
- verhoogde creatininegehaltenes in het bloed.

Soms (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 personen)

- gewijzigde smaakzin
- nierproblemen.

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reacties (zie hierboven)
- leverproblemen
- acuut leverfalen (ALF)
- stijging van leverenzymen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en elke blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overig informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tolvaptan.
Elke tablet Tolvaptan Accord 7,5 mg bevat 7,5 mg tolvaptan.
Elke tablet Tolvaptan Accord 15 mg bevat 15 mg tolvaptan.
Elke tablet Tolvaptan Accord 30 mg bevat 30 mg tolvaptan.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, natriumcroscarmellose, hydroxypropylcellulose, indigokarmijn-aluminium verflak (E 132).

Hoe ziet Tolvaptan Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletten: Lichtblauwe tot blauwe, ronde, dubbelbolle tabletten zonder filmomhulling met een afmeting van ongeveer 5,0 mm en de opdruk 'MT' aan de ene kant en '18' aan de andere kant.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletten

Lichtblauwe tot blauwe, driehoekige, dubbelbolle tabletten zonder filmomhulling met een afmeting van ongeveer 6,7 x 6,3 x 3,3 mm en de opdruk 'MT' aan de ene kant en '7' aan de andere kant.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletten

Lichtblauwe tot blauwe, ronde, dubbelbolle tabletten zonder filmomhulling met een afmeting van ongeveer 8,1 mm en de opdruk 'MT' aan de ene kant en '8' aan de andere kant.

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletten zijn beschikbaar als 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tabletten in PVC/Alu blisters in een doosje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est, 6^a Planta,

08039 Barcelona,

Spanje

Fabrikant

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.