

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tolvaptan Accord 7,5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține tolvaptan 7,5 mg.
Excipient cu efect cunoscut
17,5 mg lactoză (sub formă de monohidrat) per comprimat

Tolvaptan Accord 15 mg comprimate

Fiecare comprimat conține tolvaptan 15 mg.
Excipient cu efect cunoscut
35 mg lactoză (sub formă de monohidrat) per comprimat

Tolvaptan Accord 30 mg comprimate

Fiecare comprimat conține tolvaptan 30 mg.
Excipient cu efect cunoscut
70 mg lactoză (sub formă de monohidrat) per comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Tolvaptan Accord 7,5 mg comprimate

Comprimate de culoare albastru-deschis până la albastru, rotunde, biconvexe, nefilmate, marcate cu „MT” pe o față și cu „18” pe cealaltă față, cu dimensiunea aproximativă 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg comprimate

Comprimate de culoare albastru-deschis până la albastru, triunghiulare, biconvexe, nefilmate, marcate cu „MT” pe o față și cu „7” pe cealaltă față, cu dimensiunea aproximativă 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg comprimate

Comprimate de culoare albastru-deschis până la albastru, rotunde, biconvexe, nefilmate, marcate cu „MT” pe o față și cu „8” pe cealaltă față, cu dimensiunea aproximativă 8,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tolvaptan este indicat la adulți pentru tratamentul hiponatremiei secundare sindromului de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).

4.2 Doze și mod de administrare

Data fiind necesitatea unei faze de ajustare treptată a dozei cu o atentă monitorizare a concentrației serice de sodiu și a statusului volemic (vezi pct. 4.4), tratamentul cu tolvaptan trebuie inițiat în spital.

Doze

Administrarea tolvaptanului trebuie inițiată la o doză de 15 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută până la maxim 60 mg o dată pe zi, în funcție de tolerabilitate, pentru a se obține concentrația serică dorită de sodiu.

Pentru pacienții care prezintă un risc de corecție extrem de rapidă a sodiului, de exemplu pacienți cu afecțiuni oncologice, cu concentrații serice de sodiu foarte scăzute la momentul inițial, cărora li se administrează diuretice sau suplimente de sodiu, trebuie luată în considerare o doză de 7,5 mg (vezi pct. 4.4).

În timpul ajustării treptate a dozei, este necesară monitorizarea pacienților pentru urmărirea concentrației serice de sodiu și a statusului volemic (vezi pct. 4.4). În cazul în care nu se produce o ameliorare corespunzătoare a concentrațiilor serice de sodiu, alte opțiuni de tratament trebuie luate în considerare, fie pentru a înlocui fie pentru a completa tratamentul cu tolvaptan. Utilizarea tolvaptan în asociere cu alte opțiuni de tratament poate crește riscul corectării excesiv de rapide a natriemiei (vezi pct. 4.4 și 4.5). Pentru pacienții care prezintă o creștere adecvată a concentrației serice de sodiu, boala subiacentă și concentrațiile serice de sodiu trebuie monitorizate la intervale periodice pentru a se evalua menținerea necesității tratamentului cu tolvaptan. În contextul hiponatremiei, durata tratamentului este determinată de boala subiacentă și de tratamentul acesteia. Este de așteptat ca tratamentul cu tolvaptan să dureze până când boala subiacentă este tratată în mod adecvat sau până în momentul în care hiponatremia nu mai reprezintă o problemă clinică. Tolvaptan nu trebuie administrat cu suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Tolvaptan este contraindicat la pacienții cu anurie (vezi pct. 4.3).

Tolvaptan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă. Eficacitatea și siguranța la acest grup de pacienți nu sunt bine stabilite.

Pe baza datelor disponibile, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile informații în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform scorului Child-Pugh). La acești pacienți se recomandă administrarea cu prudență a dozelor, și monitorizarea electroliților și a statusului volemic (vezi pct. 4.4). Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasele A și B conform scorului Child-Pugh).

Pacienți vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tolvaptan la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Tolvaptan nu este recomandat pacienților aflați la vârsta copilăriei sau adolescenței.

Mod de administrare

Administrare orală.

Administrarea se face de preferință dimineața, indiferent de mese. Comprimatul trebuie înghițit fără să fie mestecat, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la benzazepină ori derivați de benzazepină (vezi pct. 4.4)
- Anurie
- Depleție de volum
- Hiponatremie hipovolemică
- Hipernatremie
- Pacienți care nu pot percepe senzația de sete
- Sarcină (vezi pct. 4.6)
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Necesitate urgentă de creștere acută a concentrației serice de sodiu

Tolvaptan nu a fost studiat în contextul necesității urgente de creștere acută a concentrației serice de sodiu. Pentru astfel de pacienți trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Acces la apă

Tolvaptan poate provoca reacții adverse asociate pierderii apei, precum senzație de sete, xerostomie și deshidratare (vezi pct. 4.8). Prin urmare, pacienții trebuie să aibă acces la apă și să fie capabili să bea cantități suficiente de apă. În cazul în care se administrează tolvaptan la pacienți cărora li se restricționează consumul de lichide, se impun măsuri de siguranță suplimentare pentru a exista certitudinea că pacienții nu devin excesiv de deshidratați.

Deshidratare

La pacienții tratați cu tolvaptan este necesară monitorizarea statusului volemic, deoarece tratamentul cu tolvaptan poate avea ca urmare deshidratarea severă, care constituie un factor de risc pentru disfuncția renală. În cazul în care apar manifestări evidente ale deshidratării, trebuie luate măsurile adecvate, care pot include necesitatea de a opri sau de a reduce doza de tolvaptan, și creșterea aportului de lichide.

Obstrucția fluxului urinar

Diureza trebuie asigurată. Pacienții cu obstrucție parțială a fluxului urinar, de exemplu pacienții cu hipertrofie prostatică sau disfuncție micțională, prezintă un risc crescut de dezvoltare a retenției acute.

Echilibrul fluidelor și electroliților

Statusul fluidelor și al electroliților trebuie monitorizat la toți pacienții și în special la persoanele cu insuficiență renală și hepatică. Administrarea tolvaptan poate cauza creșteri prea rapide ale sodiului plasmatic (≥ 12 mmol/l în decurs de 24 de ore, vezi mai jos); prin urmare, monitorizarea sodiului plasmatic la toți pacienții trebuie să înceapă nu mai târziu de 4 până la 6 ore de la inițierea tratamentului. În primele 1 până la 2 zile și până în momentul stabilizării dozei de tolvaptan, concentrația plasmatică a sodiului și statusul volemic trebuie monitorizate cel puțin o dată la fiecare 6 ore.

Corectare prea rapidă a concentrației plasmatice de sodiu

Pacienții cu concentrații inițiale foarte scăzute ale sodiului plasmatic pot prezenta un risc mai mare de corectare prea rapidă a sodiului plasmatic.

Corectarea prea rapidă a hiponatremiei (creștere ≥ 12 mmol/l/24 ore) poate cauza demielinizare osmotică, care duce la disartrie, mutism, disfagie, letargie, modificări ale stării afective, cvadripareză

spastică, crize convulsive, comă sau deces. Prin urmare, la acești pacienți este necesară o atentă monitorizare a sodiului plasmatic și a statusului volemic după inițierea tratamentului (vezi mai sus). În vederea diminuării riscului de corectare prea rapidă a hiponatremiei, creșterea concentrației plasmatică de sodiu trebuie să fie de sub 10 mmol/l/24 ore până la 12 mmol/l/24 ore și sub 18 mmol/l/48 ore. Prin urmare, se impun mai multe măsuri de precauție în faza de început a tratamentului.

În cazul în care corectarea sodiului depășește 6 mmol/l în primele 6 ore de la administrare, sau 8 mmol/l în primele 6 până la 12 ore, respectiv, trebuie avută în vedere posibilitatea unei corectări excesiv de rapide a concentrației plasmatică de sodiu. La acești pacienți este necesară monitorizarea mai frecventă a concentrației plasmatică de sodiu, și se recomandă administrarea fluidelor hipotone. În cazul în care concentrația plasmatică de sodiu crește cu ≥ 12 mmol/l în decurs de 24 ore, sau cu ≥ 18 mmol/l în decurs de 48 ore, tratamentul cu tolvaptan trebuie întrerupt sau oprit, fiind urmat de administrarea de fluide hipotone.

La pacienții cu risc mai ridicat de apariție a sindroamelor de demielinizare, de exemplu la cei cu hipoxie, alcoolism sau malnutriție, rata corespunzătoare de corectare a concentrației sodiului poate fi mai scăzută decât în cazul pacienților care nu prezintă factori de risc; la acești pacienți, gestionarea tratamentului trebuie realizată foarte atent.

Administrarea tratamentului trebuie să se facă cu multă prudență în cazul pacienților cărora li s-a administrat alt tratament pentru hiponatremie sau medicamente care cresc concentrația plasmatică de sodiu (vezi pct. 4.5) înainte de inițierea tratamentului cu tolvaptan. Acești pacienți pot prezenta un risc mai ridicat de dezvoltare a corectării prea rapide a sodiului plasmatic în primele 1 până la 2 zile de tratament, din cauza efectelor cumulative potențiale.

Administrarea tolvaptanului concomitent cu alte tratamente pentru hiponatremie, precum și cu medicamente care cresc concentrația plasmatică de sodiu nu este recomandată în timpul tratamentului inițial sau în cazul altor pacienți cu natremii inițiale foarte scăzute (vezi pct. 4.5).

Diabet zaharat

Pacienții diabetici cu o concentrație crescută de glucoză (de exemplu peste 300 mg/dl) pot prezenta pseudohiponatremie. Această condiție trebuie exclusă înainte de și în timpul tratamentului cu tolvaptan.

Tolvaptan poate provoca hiperglicemie (vezi pct. 4.8). Prin urmare, tratamentul cu tolvaptan trebuie administrat cu prudență la pacienții diabetici. Acest lucru este valabil în mod deosebit în cazul pacienților cu diabet zaharat de tip II insuficient controlat.

Toxicitate hepatică idiosincrazică

Apariția leziunilor hepatice cauzate de tolvaptan a fost observată în studii clinice care investighează o indicație terapeutică diferită (boala polichistică renală autosomal dominantă [BPRAD]), cu utilizarea tolvaptanului pe termen lung în doze mai mari decât cele pentru indicația terapeutică aprobată (vezi pct. 4.8).

În cadrul experienței după punerea pe piață privind administrarea de tolvaptan în BPRAD, s-a raportat insuficiență hepatică acută care a necesitat transplant hepatic (vezi pct. 4.8).

În aceste studii clinice, au fost observate creșteri clinic semnificative (mai mari de $3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN]) ale alanin aminotransferazei (ALT) serice, și în același timp creșteri clinic semnificative (mai mari de $2 \times$ LSVN) ale bilirubinei totale serice, la 3 pacienți tratați cu tolvaptan. Pe lângă acestea, s-a observat o incidență mai mare a valorilor semnificativ crescute ale ALT la pacienții tratați cu tolvaptan [4,4 % (42/958)] comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo [1,0 % (5/484)]. Creșterea ($> 3 \times$ LSVN) concentrației serice a aspartat aminotransferazei (AST) a fost observată la 3,1 % (30/958) din pacienții tratați cu tolvaptan și la 0,8 % (4/484) din pacienții la care s-a administrat placebo. Cele mai multe dintre valorile anormale ale enzimelor hepatice au fost observate în primele 18 luni de tratament. Valorile crescute s-au ameliorat treptat după oprirea administrării tolvaptanului. Aceste rezultate ar putea sugera faptul că tolvaptan are potențialul de a cauza leziuni hepatice ireversibile și posibil letale.

Într-un studiu privind siguranța efectuat post-autorizare cu tolvaptan în hiponatremia secundară SIADH, au fost observate mai multe cazuri de afecțiuni hepatice și transaminaze crescute (vezi pct. 4.8).

Teste ale funcției hepatice trebuie efectuate cu promptitudine la pacienții tratați cu tolvaptan care acuză simptome ce ar putea indica prezența leziunilor hepatice, inclusiv fatigabilitate, anorexie, disconfort în cadranul abdominal superior drept, urină închisă la culoare sau icter. Dacă se suspectează prezența unei leziuni hepatice, administrarea tolvaptan trebuie oprită imediat și este necesară instituirea unui tratament adecvat și realizarea de investigații pentru determinarea cauzei probabile. Nu se recomandă reluarea administrării tolvaptan la acești pacienți decât dacă se stabilește în mod definitiv că leziunea hepatică observată nu are o cauză legată de tratamentul cu tolvaptan.

Anafilaxie

În experiența ulterioară punerii pe piață, anafilaxia (inclusiv șoc anafilactic și erupții cutanate tranzitorii generalizate) a fost raportată foarte rar după administrarea de tolvaptan. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului. Pacienții cu reacții de hipersensibilitate cunoscută la benzazepine sau derivați de benzazepină (de exemplu benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilat sau mirtazapină) pot prezenta un risc de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate la tolvaptan (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

În cazul unei reacții anafilactice sau al altor reacții alergice grave, administrarea tolvaptanului trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul adecvat. Deoarece hipersensibilitatea este o contraindicație (vezi pct. 4.3), tratamentul nu trebuie reluat niciodată după o reacție anafilactică sau alte reacții alergice grave.

Lactoză

Tolvaptan Accord conține lactoză ca excipient. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrare concomitentă cu alte tratamente pentru hiponatremie și cu medicamente care cresc concentrația plasmatică de sodiu

Nu există experiență pe baza studiilor clinice controlate în ceea ce privește utilizarea tolvaptanului concomitent cu alte tratamente pentru hiponatremie, cum sunt soluția hipertonică de clorură de sodiu, formulele cu sodiu cu administrare orală, și medicamentele care cresc concentrația plasmatică de sodiu. Medicamentele cu un conținut ridicat de sodiu, cum sunt medicamentele analgezice efervescente și anumite tratamente pentru dispepsie care conțin sodiu pot crește, de asemenea, concentrația plasmatică de sodiu. Utilizarea tolvaptanului concomitent cu alte tratamente pentru hiponatremie sau cu alte medicamente care cresc concentrația plasmatică de sodiu poate avea ca rezultat un risc crescut de dezvoltare a corecției rapide a sodiului plasmatic (vezi pct. 4.4), și prin urmare nu este recomandată în timpul tratamentului inițial sau în cazul altor pacienți cu concentrații plasmatică inițiale de sodiu foarte scăzute, în situații în care corectarea rapidă poate reprezenta un risc de demielinizare osmotică (vezi pct. 4.4).

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii tolvaptanului

Inhibitori CYP3A4

Concentrațiile plasmatică ale tolvaptanului au fost crescute, de până la 5,4 ori aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) după administrarea de inhibitori CYP3A4 puternici. Se impun precauții în administrarea inhibitorilor CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, antibiotice

macrolide, diltiazem) concomitent cu tolvaptan. Administrarea concomitentă de suc de grepfrut și tolvaptan a avut ca urmare o creștere de 1,8 ori a expunerii la tolvaptan. Pacienții aflați în tratament cu tolvaptan trebuie să evite consumul de suc de grepfrut.

Inductori CYP3A4

Concentrațiile plasmatice ale tolvaptanului au fost reduse cu până la 87 % (ASC) după administrarea de inductori CYP3A4. Se impun precauții la administrarea inductorilor CYP3A4 (de exemplu rifampicină, barbiturice și sunătoare) concomitent cu tolvaptan.

Efectul tolvaptanului asupra farmacocineticii altor medicamente

Substraturi CYP3A4

La subiecții sănătoși, tolvaptan, un substrat CYP3A4, nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale altor substraturi CYP3A4 (de exemplu warfarină sau amiodaronă). Tolvaptanul a crescut concentrațiile plasmatice ale lovastatinei de 1,3 ori până la 1,5 ori. Chiar dacă nu are relevanță clinică, această creștere indică faptul că tolvaptanul poate avea capacitatea de a crește expunerea la substraturi CYP3A4.

Substraturi ale transportorilor

Substraturi ale glicoproteinei P

Studiile *in vitro* indică faptul că tolvaptanul este un substrat și inhibitor competitiv al glicoproteinei P (gp-P). Concentrațiile plasmatice ale digoxinei la starea de echilibru au fost crescute (creștere de 1,3 ori a concentrației plasmatice maxime [C_{max}] observate și creștere de 1,2 ori a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, în raport cu intervalul de doze administrate [ASC_t]), când s-a administrat concomitent cu doze repetate de 60 mg de tolvaptan, administrate o dată pe zi. Prin urmare, pacienții tratați cu digoxină sau alte substraturi ale gp-P cu indice terapeutic îngust (de exemplu, dabigatran) trebuie monitorizați cu atenție și evaluați pentru depistarea efectelor excesive în cazul tratamentului cu tolvaptan.

BCRP și OCT1

Administrarea concomitentă de tolvaptan (90 mg) cu rosuvastatină (5 mg), un substrat al BCRP, a crescut C_{max} și ASC_t ale rosuvastatinei cu 54 % și, respectiv, 69 %. În cazul în care substraturile BCRP (de exemplu, sulfasalazină) sunt administrate concomitent cu tolvaptanul, sunt absolut necesare o abordare prudentă și evaluarea pacienților pentru depistarea efectelor excesive ale acestor medicamente.

În cazul în care substraturile OCT1 (de exemplu, metformină) sunt administrate concomitent cu tolvaptanul, sunt absolut necesare o abordare prudentă și evaluarea pacienților pentru depistarea efectelor excesive ale acestor medicamente.

Diuretice

Deși utilizarea tolvaptan concomitent cu diureticele de ansă și tiazidice nu pare să aibă un efect sinergic sau aditiv, fiecare clasă de medicamente are potențialul de a determina o deshidratare severă, care constituie un factor de risc pentru disfuncția renală. În cazul în care apar manifestări evidente ale deshidratării sau disfuncției renale, trebuie luate măsurile adecvate, care pot include necesitatea de a opri sau de a reduce dozele de tolvaptan și/sau diuretice, creșterea aportului de lichide, evaluarea și rezolvarea altor cauze potențiale de disfuncție renală sau deshidratare.

Administrare concomitentă cu analogi de vasopresină

Pe lângă efectul său acvaretic la nivel renal, tolvaptan are capacitatea de a bloca receptorii V2 vasculari ai vasopresinei implicați în eliberarea factorilor de coagulare (de exemplu, factorul von Willebrand) din celulele endoteliale. Prin urmare, efectul analogilor de vasopresină, cum este

desmopresina, poate fi atenuat la pacienții tratați cu astfel de analogi pentru prevenirea sau controlul sângerărilor, în cazul în care li se administrează concomitent tolvaptan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tolvaptanului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Tolvaptan este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu tolvaptan.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tolvaptanul se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția tolvaptanului în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Tolvaptan este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tolvaptan nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii de vehicule sau folosirii utilajelor trebuie avut în vedere faptul că ocazional pot apărea amețeli, astenie sau sincopă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul reacțiilor adverse la tolvaptan în indicația de SIADH se bazează pe o bază de date a studiilor clinice efectuate cu 3294 de pacienți tratați cu tolvaptan și corespunde farmacologiei substanței active. Reacțiile adverse previzibile sub raport farmacodinamic și raportate cel mai frecvent sunt senzație de sete, xerostomie și polakiurie, care apar la aproximativ 18 %, 9 % și 6 % dintre pacienți.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Grupele de frecvență ale reacțiilor adverse din cadrul studiilor clinice se definesc ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvența reacțiilor adverse raportate în timpul utilizării după punerea pe piață nu poate fi stabilită, întrucât acestea provin din raportări spontane. În consecință, aceste evenimente adverse sunt clasificate drept „cu frecvență necunoscută”.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				șoc anafilactic, erupție cutanată tranzitorie generalizată
Tulburări metabolice și de nutriție		polidipsie, deshidratare, hiperkaliemie, hiperglicemie ¹ , hipoglicemie ¹ , hipernatremie ¹ , hiperuricemie ¹ , scăderea apetitului alimentar		
Tulburări ale sistemului nervos		sincopă ¹ , cefalee ¹ , amețeli ¹	disgeuzie	
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială ortostatică		
Tulburări gastro-intestinale	greață	constipație, diaree ¹ , xerostomie		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		echimoză, prurit	erupție cutanată tranzitorie însoțită de prurit ¹	
Tulburări renale și ale căilor urinare		polakiurie, poliurie	insuficiență renală	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	senzație de sete	astenie, pirexie, stare generală de rău ¹		
Tulburări hepatobiliare				afecțiuni hepatice ² , insuficiență hepatică acută ³
Investigații diagnostice		sânge în urină ¹ , valori crescute ale alanin aminotransferazei (vezi pct. 4.4) ¹ , valori crescute ale aspartat aminotransferazei (vezi pct. 4.4) ¹ , valori crescute ale creatininei sanguine	valori crescute ale bilirubinei (vezi pct. 4.4) ¹	valori crescute ale transaminazelor ²
Proceduri medicale și chirurgicale	corectare rapidă a hiponatremiei, determinând			

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	uneori simptome neurologice			

- ¹ s-a observat în studiile clinice care investigau alte indicații
- ² din studiul de siguranță post-autorizare în ceea ce privește hiponatremia secundară SIADH
- ³ observată după punerea pe piață la pacienții cu BPRAD tratați cu tolvaptan. A fost necesar transplantul hepatic.

Descrierea anumitor reacții adverse

Corecția rapidă a hiponatremiei

Într-un studiu de siguranță post-autorizare efectuat cu tolvaptan în hiponatremia secundară SIADH, care a inclus o mare proporție de pacienți cu tumori (în special cancer pulmonar cu celule mici), la pacienții cu o concentrație serică scăzută a sodiului la momentul inițial, precum și la pacienții care utilizau concomitent diuretice și/sau soluție de clorură de sodiu, s-a constatat că incidența corecției rapide a hiponatremiei a fost mai mare decât în studiile clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doze unice de până la 480 mg și doze repetate de până la 300 mg pe zi, timp de 5 zile, au fost bine tolerate în studiile clinice efectuate cu voluntari sănătoși. Nu există niciun antidot specific în cazul intoxicației cu tolvaptan. Semnele și simptomele de supradozaj acut pot fi anticipate ca fiind cele ale efectului farmacologic excesiv: o creștere a concentrației serice de sodiu, poliurie, senzație de sete și deshidratare/hipovolemie (proces de pierdere al apei fără electroliți (acvareză) prelungit).

La pacienții cu supradozaj suspectat de tolvaptan este recomandată evaluarea semnelor vitale, a concentrațiilor electroliților, a ECG și a stării de hidratare. Trebuie menținut aportul adecvat de apă și/sau electroliți de substituție până la reducerea excreției. Dializa ar putea să nu fie eficace pentru eliminarea tolvaptanului, din cauza afinității sale mari de legare pentru proteinele plasmatiche umane (> 98 %).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: diuretice, antagoniști ai vasopresinei, codul ATC: C03XA01

Mecanism de acțiune

Tolvaptanul este un antagonist selectiv al vasopresinei, cu acțiune specifică de blocare a legării arginin vasopresinei (AVP) la receptorii V2 situați în porțiunile distale ale nefronului. Afinitatea tolvaptanului pentru receptorul V2 uman este de 1,8 ori mai mare decât cea a AVP endogene.

La subiecții adulți sănătoși, administrarea orală a dozelor de 7,5 mg până la 120 mg tolvaptan a produs o creștere a debitului urinar în cel mult 2 ore de la administrare. În urma administrării unor doze orale unice de 7,5 mg până la 60 mg, volumul urinar la 24 ore a crescut dependent de doză, cu volume zilnice care au variat între 3 și 9 litri. În cazul tuturor dozelor, debitul urinar a revenit la valorile inițiale după 24 de ore. În cazul dozelor unice de 60 mg până la 480 mg, în medie aproximativ 7 litri au fost excretați în intervalul 0 până la 12 ore, independent de doză. Doze marcat mai mari de tolvaptan determină răspunsuri mai susținute fără să afecteze mărimea excreției, deoarece concentrațiile active de tolvaptan sunt prezente pentru perioade îndelungate de timp.

Eficacitate și siguranță clinică

Hiponatremie

În 2 studii clinice pivot, dublu-orb, controlate cu placebo, un total de 424 pacienți cu hiponatremie euvoletică sau hipervolemică (concentrația serică de sodiu < 135 mEq/l) datorată unei varietăți de cauze subiacente (insuficiență cardiacă [IC], ciroză hepatică, SIADH și altele) au fost tratați timp de 30 de zile cu tolvaptan (n = 216) sau placebo (n = 208), la o doză inițială de 15 mg pe zi. Doza a putut fi crescută până la 30 mg pe zi și 60 mg pe zi în funcție de răspuns, utilizându-se o schemă de ajustare treptată a dozei în 3 zile. Concentrația serică medie de sodiu la intrarea în studiu a fost de 129 mEq/l (cu limite între 114 mEq/l până la 136 mEq/l).

Criteriul final principal pentru aceste studii a fost ASC medie zilnică pentru modificările concentrațiilor serice de sodiu de la momentul inițial până în ziua 4 și de la momentul inițial până în ziua 30. Tolvaptanul s-a dovedit superior față de placebo ($p < 0,0001$) pentru ambele perioade în ambele studii. Acest efect a fost observat la toți pacienții, în subseturile cu stadiu sever (concentrația serică de sodiu: < 130 mEq/l) și ușor (concentrația serică de sodiu: 130 mEq/l până la < 135 mEq/l) și în toate subseturile etiologice ale bolii (de exemplu IC, ciroză, SIADH/altele). La 7 zile după oprirea tratamentului, valorile sodiului au scăzut până la concentrațiile înregistrate la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

După 3 zile de tratament, analiza datelor coroborate din cele două studii a evidențiat faptul că de 5 ori mai mulți pacienți tratați cu tolvaptan decât pacienți cărora li s-a administrat placebo au obținut normalizarea concentrațiilor serice de sodiu (49 % față de 11 %). Acest efect s-a menținut până în ziua 30, când în continuare mai mulți pacienți tratați cu tolvaptan decât pacienți cărora li s-a administrat placebo prezentau concentrații normale (60 % față de 27 %). Aceste răspunsuri au fost observate la pacienți indiferent de boala subiacentă. Rezultatele stării de sănătate auto-evaluate pe baza Chestionarului de sănătate SF-12 pentru scorurile sănătății mentale au indicat ameliorări statistice semnificative și clinic relevante în cazul tratamentului cu tolvaptan comparativ cu placebo.

Datele privind siguranța și eficacitatea pe termen lung a tolvaptanului au fost evaluate timp de până la 106 săptămâni într-un studiu clinic cu pacienți (de orice etiologie) care încheiaseră anterior unul din studiile pivot pentru hiponatremie.

În total 111 pacienți au început tratamentul cu tolvaptan într-un studiu clinic administrat deschis, de extensie, indiferent de randomizarea anterioară. Ameliorări ale concentrațiilor serice de sodiu au fost observate chiar din prima zi după începerea administrării și s-au menținut ca atare la evaluările de pe parcursul tratamentului până în săptămâna 106. Când tratamentul a fost oprit, concentrațiile serice de sodiu au scăzut aproximativ până la valorile inițiale, în ciuda reluării tratamentului standard.

În cadrul unui studiu pilot randomizat (1:1:1), dublu-orb, efectuat la 30 pacienți cu hiponatremie secundară SIADH, s-a evaluat farmacodinamica tolvaptanului după doze unice de 3,75 mg, 7,5 mg și 15 mg. Rezultatele au variat în mare măsură, cu o suprapunere considerabilă între grupurile distribuite în funcție de doză; modificările nu au fost semnificativ corelate cu expunerea la tolvaptan. Modificările maxime medii ale concentrației serice de sodiu au atins valorile cele mai ridicate după doza de 15 mg (7,9 mmol/l), însă modificările maxime mediane au atins valorile cele mai ridicate la doza de 7,5 mg (6,0 mmol/l). Creșterile maxime individuale ale concentrației serice de sodiu au fost corelate negativ cu echilibrul lichidian; modificarea medie a echilibrului lichidian a evidențiat o scădere dependentă de doză. Modificarea medie față de valorile inițiale ale volumului urinar cumulat

și ale debitului urinar a fost de 2 ori mai mare pentru doza de 15 mg comparativ cu dozele de 7,5 mg și 3,75 mg, care au indicat răspunsuri similare.

Insuficiență cardiacă

EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* – Studiu cu Tolvaptan asupra rezultatelor privind eficacitatea antagonizării vasopresinei în insuficiența cardiacă) a fost un studiu clinic controlat, dublu-orb, pentru observarea rezultatelor pe termen lung, efectuat la pacienți spitalizați cu IC agravată și cu semne și simptome de supraîncărcare de volum. În studiul pentru rezultatele pe termen lung, la un total de 2072 pacienți s-a administrat tolvaptan 30 mg împreună cu tratamentul standard (TS), iar la 2061 pacienți s-a administrat placebo cu TS. Obiectivul principal al studiului a fost compararea efectelor tolvaptan + TS cu cele ale placebo + TS asupra timpului până la mortalitatea de orice cauză și asupra timpului până la producerea primului caz de mortalitate cardiovasculară (CV) sau spitalizare pentru IC. Tratamentul cu tolvaptan nu a avut niciun efect favorabil sau nefavorabil, statistic semnificativ, în ceea ce privește intervalul general de supraviețuire sau criteriul final asociat al mortalității CV sau spitalizării pentru IC și nu a furnizat dovezi convingătoare pentru beneficiul clinic relevant.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tolvaptan la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hiponatremiei de diluție (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, tolvaptanul este absorbit rapid, atingând concentrații plasmatice maxime la aproximativ 2 ore de la administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a tolvaptanului este de aproximativ 56 %. Administrarea concomitentă a unei doze de 60 mg cu alimente bogate în grăsimi crește concentrația maximă de 1,4 ori, fără nicio modificare a ASC și a debitului urinar. După doze orale unice ≥ 300 mg, concentrațiile plasmatice maxime par să atingă o valoare de platou, posibil datorită saturării absorbției.

Distribuție

Tolvaptanul se leagă în mod reversibil (98 %) de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Tolvaptanul este metabolizat în cea mai mare parte la nivelul ficatului. Mai puțin de 1 % din substanța activă intactă este excretată nemodificată în urină.

Studiile *in vitro* indică faptul că tolvaptanul și metabolitul său oxobutiric ar putea prezenta potențial de inhibare a transportorilor OATP1B1, OAT3, BCRP și OCT1. Administrarea de rosuvastatină (substrat al OATP1B1) sau furosemidă (substrat al OAT3) la subiecți sănătoși cu concentrații plasmatice crescute ale metabolitului acid oxobutiric (inhibitor al OATP1B1 și OAT3) nu a modificat semnificativ farmacocinetica rosuvastatinei sau a furosemidei. Vezi pct. 4.5.

Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal pentru eliminare este de aproximativ 8 ore și concentrațiile tolvaptanului la starea de echilibru sunt obținute după prima doză.

Experimentele cu tolvaptan radiomarcant au arătat că 40 % din radioactivitate a fost recuperată în urină, iar 59 % a fost recuperată în materii fecale, unde tolvaptanul nemodificat a reprezentat 32 % din radioactivitate. Tolvaptanul este doar o componentă minoră a plasmei (3 %).

Liniaritate

Tolvaptanul are o farmacocinetică liniară pentru dozele de 7,5 mg până la 60 mg.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstă

Eliminarea tolvaptanului din organism nu este afectată în mod semnificativ de vârstă.

Insuficiență hepatică

Efectele insuficienței hepatice ușoare sau moderate (Clasele A și B conform scorului Child-Pugh) asupra farmacocineticii tolvaptanului au fost investigate la 87 pacienți cu hepatopatie de diferite cauze. Nu s-au constatat modificări clinic semnificative în ceea ce privește eliminarea din organism la doze cuprinse între 5 mg și 60 mg. Sunt disponibile informații foarte limitate în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform scorului Child-Pugh).

În cadrul unei analize asupra farmacocineticii populaționale la pacienții cu edem hepatic, valorile ASC în cazul tolvaptanului administrat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform scorului Child-Pugh) și ușoară sau moderată (Clasele A și B conform scorului Child-Pugh) au fost de 3,1 ori și 2,3 ori mai mari față de cele ale subiecților sănătoși.

Insuficiență renală

În cadrul unei analize asupra farmacocineticii populaționale pentru pacienți cu insuficiență cardiacă, concentrațiile tolvaptanului în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [C_{cr}] 50 ml/min până la 80 ml/min) sau moderată (C_{cr} 20 ml/min până la 50 ml/min) nu au fost semnificativ diferite de concentrațiile tolvaptanului la pacienți cu funcție renală normală (C_{cr} 80 ml/min până la 150 ml/min). Nu au fost evaluate până în prezent și prin urmare nu sunt cunoscute eficacitatea și siguranța tolvaptanului la persoane cu un clearance al creatininei < 10 ml/min.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea.

Teratogenitatea a fost observată la iepurii cărora li s-au administrat 1000 mg/kg și zi (de 3,9 ori expunerea la om cu doza de 60 mg, calculată pe baza ASC). Nu s-au observat efecte teratogene la iepure la doza de 300 mg/kg și zi (o expunere de până la 1,9 ori expunerea la om cu doza de 60 mg, calculată pe baza ASC).

Într-un studiu peri- și post-natal efectuat la șobolan, s-au observat întârzierea osificării și reducerea greutatei corporale a puilor, la doza cea mai mare de 1000 mg/kg pe zi.

Două studii de fertilitate la șobolan au arătat efecte asupra generației parentale (scăderea consumului de alimente și creșterea în greutate, salivatie), dar tolvaptanul nu a afectat performanțele reproductive la masculi și nu au existat efecte asupra fetoșilor. La femele au fost observate cicluri estrale anormale în ambele studii.

Nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) pentru efectele asupra reproducerii la femele (100 mg/kg/zi) a fost de aproximativ 6,7 ori expunerea la om cu doza de 60 mg, calculată pe baza ASC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Croscarmeloză sodică

Hidroxipropilceluloză
Amidon de porumb
Indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg comprimate este disponibil sub formă de 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 comprimat în blistere din PVC/Al perforate cu doze unitare.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1719/001-012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 martie 2023.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Țările de Jos

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolvaptan Accord 7,5 mg comprimate
tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tolvaptan 7,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

7×1 comprimat
10×1 comprimat
28x1 comprimat
30x1 comprimat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolvaptan Accord 7,5 mg comprimate
tolvaptan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolvaptan Accord 15 mg comprimate
tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tolvaptan 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

7×1 comprimat
10×1 comprimat
28×1 comprimat
30×1 comprimat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tolvaptan Accord 15 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolvaptan Accord 15 mg comprimate
tolvaptan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolvaptan Accord 30 mg comprimate
tolvaptan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tolvaptan 30 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat

7×1 comprimat
10×1 comprimat
28×1 comprimat
30×1 comprimat

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tolvaptan Accord 30 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolvaptan Accord 30 mg comprimate
tolvaptan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Tolvaptan Accord 7,5 mg comprimate
Tolvaptan Accord 15 mg comprimate
Tolvaptan Accord 30 mg comprimate
tolvaptan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tolvaptan Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tolvaptan Accord
3. Cum să luați Tolvaptan Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tolvaptan Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tolvaptan Accord și pentru ce se utilizează

Tolvaptan Accord, care conține substanța activă tolvaptan, aparține unei clase de medicamente denumite antagoniști de vasopresină. Vasopresina este un hormon care ajută la împiedicarea pierderii de apă din organism prin reducerea volumului de urină eliminat. Antagonist înseamnă că previne efectul vasopresinei asupra retenției de apă. Astfel se asigură o reducere a cantității de apă din organism prin creșterea producției de urină și, prin urmare, o creștere a nivelului sau concentrației de sodiu din sângele dumneavoastră.

Tolvaptan Accord este utilizat la adulți pentru tratamentul valorilor plasmaticice scăzute de sodiu. Vi s-a prescris acest medicament deoarece aveți un nivel scăzut al sodiului în sângele dumneavoastră, ca urmare a unei boli numite „sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic” (SIADH) în care rinichii rețin prea multă apă. Această boală determină o producție inadecvată a hormonului vasopresină, care a făcut ca valorile sodiului din sângele dumneavoastră să scadă prea mult (hiponatremie). Acest lucru vă poate crea dificultăți de concentrare și memorie sau de menținere a echilibrului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tolvaptan Accord

Nu luați Tolvaptan Accord

- dacă sunteți alergic la tolvaptan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6) sau dacă sunteți alergic la benzazepină ori derivați de benzazepină (de exemplu benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilat sau mirtazapină)
- dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează (nu produc urină)
- dacă aveți o afecțiune care crește concentrația de sare din sângele dumneavoastră („hipernatremie”)
- dacă aveți o afecțiune care se asociază cu un volum de sânge foarte scăzut
- dacă nu vă dați seama când vă este sete
- dacă sunteți gravidă
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Tolvaptan Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă nu puteți bea suficientă apă sau dacă aveți restricții privind consumul de lichide
- dacă aveți dificultăți la urinare sau aveți prostata mărită
- dacă suferiți de o boală de ficat
- dacă ați avut în trecut o reacție alergică la benzazepină, tollevant ori alți derivați de benzazepină (de exemplu, benazepril, conivaptan, fenoldopam mesilat sau mirtazapină) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți o boală de rinichi numită boală polichistică renală cu transmitere autozomal dominantă (BPRAD)
- dacă aveți diabet zaharat.

Consumul suficient de apă

Tolvaptan Accord determină pierderea apei deoarece acest medicament face să crească producția de urină din corpul dumneavoastră. Pierderea apei poate conduce la reacții adverse cum sunt uscăciunea gurii și senzația de sete, sau chiar și reacții adverse mai severe, cum sunt problemele de rinichi (vezi pct. 4). Prin urmare este important să aveți acces la apă și să puteți bea cantități suficiente atunci când simțiți că vă este sete.

Copii și adolescenți

Tolvaptan Accord nu este indicat pentru copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

Tolvaptan Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include toate medicamentele eliberate fără prescripție medicală.

Următoarele medicamente pot crește efectul acestui medicament:

- ketoconazol (împotriva infecțiilor fungice),
- antibiotice macrolide,
- diltiazem (tratamentul hipertensiunii arteriale și durerilor în piept),
- alte medicamente care cresc nivelul de sare din sânge sau care conțin cantități mari de sare.

Următoarele medicamente pot scădea efectul acestui medicament:

- barbiturice (administrare pentru a trata epilepsia/crisele convulsive și unele tulburări de somn),
- rifampicină (împotriva tuberculozei).
- sunătoare, un produs medicinal pe bază de plante utilizat pentru tratarea depresiei.

Acest medicament poate crește efectul următoarelor medicamente:

- digoxină (administrată pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii și insuficienței cardiace),
- dabigatran etexilat (utilizat pentru subțierea sângelui),
- metformină (utilizată pentru tratamentul diabetului),
- sulfasalazină (utilizată pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale sau al poliartritei reumatoide).

Acest medicament poate scădea efectul următoarelor medicamente:

- desmopresină (administrată pentru creșterea factorilor de coagulare a sângelui).

Cu toate acestea, s-ar putea să nu fie o problemă să luați aceste medicamente în același timp cu Tollevant Accord. Medicul dumneavoastră va fi în măsură să decidă cum este mai bine pentru dumneavoastră.

Tolvaptan Accord împreună cu alimente și băuturi

Evitați să beți suc de grepfrut când luați Tollevant Accord.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Trebuie să se utilizeze metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Tolvaptan Accord să afecteze în mod negativ capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, ocazional, vă puteți simți amețit sau slăbit, sau puteți leșina pentru scurt timp.

Tolvaptan Accord conține lactoză

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Tolvaptan Accord

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Tratamentul cu Tolvaptan Accord trebuie început în spital
- Pentru tratamentul concentrațiilor scăzute de sodiu (hiponatremie), medicul dumneavoastră va începe cu o doză de 15 mg și o poate crește ulterior până la maxim 60 mg pentru a obține concentrația serică dorită de sodiu.
Pentru monitorizarea efectelor Tolvaptan Accord, medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge în mod periodic. Pentru a se obține concentrația serică dorită de sodiu, medicul dumneavoastră vă poate administra, în anumite situații, o doză mai mică de 7,5 mg.
- Înghițiți comprimatul fără să îl mestecați, cu un pahar cu apă.
- Luați comprimatele o dată pe zi, preferabil dimineața, cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Tolvaptan Accord decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât doza care v-a fost prescrisă, **beți multă apă și luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră sau cu spitalul local.** Nu uitați să luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului pentru a arăta în mod clar ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Tolvaptan Accord

Dacă uitați să luați medicamentul, trebuie să luați doza imediat ce vă aduceți aminte, în aceeași zi. Dacă nu luați comprimatul într-o zi, luați doza dumneavoastră obișnuită în ziua următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Tolvaptan Accord

Dacă încetați să luați Tolvaptan Accord, acest lucru poate duce la reparația concentrațiilor scăzute de sodiu. Prin urmare, este indicat să opriți tratamentul cu Tolvaptan Accord doar dacă observați reacții adverse care necesită asistență medicală de urgență (vezi pct. 4) sau dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos, s-ar putea să aveți nevoie de asistență medicală de urgență. Încetați să luați Tolvaptan Accord și contactați imediat un medic sau mergeți la cel mai apropiat spital dacă:

- constatați că este dificil să urinați
- observați o umflătură pe față, buze sau limbă, aveți mâncărimi, o erupție generalizată pe piele, sau respirație șuierătoare severă sau senzație de lipsă de aer (simptome ale unei reacții alergice).

Adresați-vă medicului dacă aveți simptome de oboseală, pierderea apetitului alimentar, disconfort în partea din dreapta sus a abdomenului, urină închisă la culoare sau icter (îngălbenirea pielii sau a ochilor).

Alte reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație de rău
- senzație de sete
- creștere rapidă a valorii sodiului.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- consum excesiv de apă
- pierderi de apă
- valori mari ale sodiului, potasiului, creatininei, acidului uric și zahărului în sânge
- valori scăzute ale zahărului în sânge
- apetit alimentar scăzut
- leșin
- dureri de cap
- amețeli
- scăderea tensiunii arteriale la ridicarea în picioare
- constipație
- diaree
- gură uscată
- pete sângerânde pe piele
- mâncărime
- nevoie crescută de a urina, sau de a urina mai des
- oboseală, slăbiciune generală
- febră
- stare generală de rău
- sânge în urină
- valori crescute ale concentrației enzimelor ficatului în sânge
- valori crescute ale creatininei în sânge.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- senzație de modificare a gustului
- probleme de rinichi.

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- reacții alergice (vezi mai sus)
- probleme de ficat
- insuficiență hepatică acută (IHA)
- creșterea concentrației enzimelor ficatului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este**

menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tolvaptan Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiecare blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tolvaptan Accord

- Substanța activă este tolvaptan.
Fiecare comprimat Tolvaptan Accord de 7,5 mg conține tolvaptan 7,5 mg.
Fiecare comprimat Tolvaptan Accord de 15 mg conține tolvaptan 15 mg.
Fiecare comprimat Tolvaptan Accord de 30 mg conține tolvaptan 30 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, amidon de porumb, celuloză microcristalină, stearat de magneziu, croscarmeloză sodică, hidroxipropilceluloză, indigotină (E132).

Cum arată Tolvaptan Accord și conținutul ambalajului

Tolvaptan Accord 7,5 mg: comprimate de culoare albastru-deschis până la albastru, rotunde, biconvexe, nefilmate, marcate cu „MT” pe o față și cu „18” pe cealaltă față, cu dimensiunea aproximativă 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg: comprimate de culoare albastru-deschis până la albastru, triunghiulare, biconvexe, nefilmate, marcate cu „MT” pe o față și cu „7” pe cealaltă față, cu dimensiunea aproximativă 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg: comprimate de culoare albastru-deschis până la albastru, rotunde, biconvexe, nefilmate, marcate cu „MT” pe o față și cu „8” pe cealaltă față, cu dimensiunea aproximativă 8,1 mm.

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg comprimate este disponibil sub formă de 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 comprimat în blistere din PVC/Al perforate cu doze unitare, într-o cutie de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Țările de Jos

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.