

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 7,5 mg tolvaptánu.
Pomocná látka so známym účinkom
17,5 mg laktózy (ako monohydrátu) v jednej tablete

Tolvaptan Accord 15 mg tablety

Každá tableta obsahuje 15 mg tolvaptánu.
Pomocná látka so známym účinkom
35 mg laktózy (ako monohydrátu) v jednej tablete

Tolvaptan Accord 30 mg tablety

Každá tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.
Pomocná látka so známym účinkom
70 mg laktózy (ako monohydrátu) v jednej tablete

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety

Svetlomodré až modré okrúhle bikonvexné neobalené tablety s vyrazeným „MT“ na jednej strane a „18“ na strane druhej s rozmerom približne 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tablety

Svetlomodré až modré bikonvexné neobalené tablety trojuholníkového tvaru s vyrazeným „MT“ na jednej strane a „7“ na strane druhej s rozmerom približne 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tablety

Svetlomodré až modré okrúhle bikonvexné neobalené tablety s vyrazeným „MT“ na jednej strane a „8“ na strane druhej s rozmerom približne 8,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tolvaptán je indikovaný dospelým na liečbu hyponatriémie vzniknutej sekundárne pri syndróme neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion – SIADH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Vzhľadom k tomu, že počas fázy titrácie dávky je potrebné časté monitorovanie hladiny sérového sodíka a stavu objemu tekutín (pozri časť 4.4), liečba tolvaptánom sa musí začať počas hospitalizácie.

Dávkovanie

Tolvaptán sa musí začať podávať v dávke 15 mg jedenkrát denne. Dávka môže byť podľa tolerancie zvýšená na maximálne 60 mg jedenkrát denne, aby sa dosiahla požadovaná hladina sérového sodíka.

U pacientov s rizikom výskytu príliš rýchlej úpravy hladiny sodíka, napr. u pacientov s onkologickým ochorením, veľmi nízkou východiskovou hladinou sodíka v sére, užívajúcich diuretiká alebo doplnkový sodík, je potrebné zvážiť dávku 7,5 mg denne (pozri časť 4.4).

Pacienti musia mať počas titrácie monitorované sérové hladiny sodíka a stav objemu tekutín (pozri časť 4.4). Ak sa dostatočne nezlepšia hladiny sodíka v sére, musia sa zvážiť ďalšie liečebné možnosti namiesto tolvaptánu alebo v kombinácii s ním. Užívanie tolvaptánu v kombinácii s ďalšími možnosťami môže zvýšiť riziko príliš rýchlej korekcie sérového sodíka (pozri časti 4.4 a 4.5). U pacientov s dostatočným zvýšením hladiny sodíka v sére sa musí v pravidelných intervaloch monitorovať základné ochorenie a hladiny sodíka v sére, aby sa mohla zhodnotiť ďalšia potreba liečby tolvaptánom. Pri výskyte hyponatriémie je trvanie liečby určené základným ochorením a jeho liečbou. Predpokladané trvanie liečby tolvaptánom je dovtedy, kým nie je základné ochorenie adekvátne vyliečené alebo do času, kedy už nie sú klinické príznaky hyponatriémie prítomné. Tolvaptán sa nesmie užívať s grapefruitovým džúsom (pozri časť 4.5).

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Tolvaptán je kontraindikovaný u anurických pacientov (pozri časť 4.3). Tolvaptán nebol skúmaný u pacientov so závažným zlyhaním obličiek. Účinnosť a bezpečnosť v tejto skupine pacientov nie je presne stanovená.

Na základe dostupných údajov v skupine pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Nie sú dostupné žiadne informácie o dávkovaní u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (štádium C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie). U týchto pacientov má byť dávkovanie opatrnejšie a musia byť monitorované elektrolyty a stav objemu tekutín (pozri časť 4.4). U pacientov s mierne alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (štádiá A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná úprava dávkovania.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tolvaptánu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Tolvaptán sa neodporúča u pacientov v detskom veku.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Podávanie je najvhodnejšie ráno, bez ohľadu na jedlo. Tablety sa musia prehltnúť celé bez žuvania a zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na benzazepín alebo deriváty benzazepínu (pozri časť 4.4)

- Anúria
- Pokles objemu tekutín
- Hypovolemická hyponatriémia
- Hypernatriémia
- Pacienti, ktorí nemajú pocit smädu
- Gravidita (pozri časť 4.6)
- Laktácia (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Urgentná potreba akútneho zvýšenia sérovej hladiny sodíka

Tolvaptán nebol skúšaný v situáciách urgentnej potreby akútneho zvýšenia sérovej hladiny sodíka. U týchto pacientov sa musí zvážiť alternatívna liečba.

Prístup k vode

Tolvaptán môže spôsobiť nežiaduce reakcie súvisiace so stratou tekutín, napr. smäd, suchosť v ústach a dehydratáciu (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu musia mať pacienti prístup k vode a majú piť dostatočné množstvo vody. Ak sú tolvaptánom liečení pacienti s obmedzeným príjmom tekutín, musí sa im venovať zvýšená opatrnosť, aby u nich nevznikla prílišná dehydratácia.

Dehydratácia

U pacientov užívajúcich tolvaptan sa musí zaistiť monitorovanie stavu objemu, pretože liečba tolvaptánom môže mať za následok vážnu dehydratáciu, čo predstavuje v prípade poruchy obličiek rizikový faktor. Ak je dehydratácia zrejmalá, je potrebné prijať vhodné opatrenia, napríklad prerušenie užívania alebo zníženie dávkovania tolvaptánu a zvýšenie objemu prijímaných tekutín.

Obštrukcia močových ciest

Musí byť zabezpečená priechodnosť močových ciest. Pacienti s parciálnou obštrukciou močových ciest, napríklad s hypertrofiou prostaty alebo poruchami mikcie, majú zvýšené riziko vzniku akútnej retencie.

Rovnováha tekutín a elektrolytov

Stav objemu tekutín a elektrolytov sa musí sledovať u všetkých pacientov, ale najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene. Podanie tolvaptánu môže spôsobiť rýchle vzostupy sérového sodíka (≥ 12 mmol/l za 24 hodín, prosím pozri nižšie). Preto sa sledovanie sérového sodíka u všetkých pacientov musí začať najneskôr 4 až 6 hodín od začiatku liečby. Počas prvých 1 až 2 dní až pokiaľ nie je dávka tolvaptánu stabilizovaná, sérový sodík a stav objemu tekutín sa musí sledovať minimálne každých 6 hodín.

Príliš rýchla korekcia sérového sodíka

Pacienti s veľmi nízkymi pôvodnými koncentráciami sérového sodíka môžu mať zvýšené riziko príliš rýchlej korekcie sérového sodíka.

Príliš rýchla korekcia hyponatriémie (zvýšenie ≥ 12 mmol/l za 24 hodín) môže spôsobiť osmotickú demyelinizáciu s následkami dyzartrie, mutizmu, dysfágie, letargie, afektívnych porúch, spastickej kvadruparézy, záchvatov, kómy alebo smrti. Preto sa pacientom musia ihneď po začatí liečby sledovať hladiny sérového sodíka a stav objemu tekutín (pozri vyššie).

Aby sa znížilo riziko príliš rýchlej korekcie hyponatriémie, vzostup sérového sodíka má byť menej ako 10 mmol/l za 24 hodín až 12 mmol/l za 24 hodín a menej ako 18 mmol/l za 48 hodín. Z tohto dôvodu platia počas počiatočnej fázy liečby ďalšie preventívne limity.

Ak presiahne korekcia sodíka počas prvých 6 hodín podávania 6 mmol/l alebo 8 mmol/l počas prvých 6 až 12 hodín podávania, mal by sa zvážiť možný príliš rýchly vzostup sérového sodíka. Týmto

pacientom sa má sérový sodík sledovať častejšie a odporúča sa aplikácia hypotonického roztoku. V prípade, ak sa sérový sodík zvýši o ≥ 12 mmol/l za 24 hodín alebo ≥ 18 mmol/l za 48 hodín, liečba tolvaptánom musí byť prerušená alebo zastavená a následne sa podá hypotonický roztok. U pacientov so zvýšeným rizikom demyelinizačných syndrómov, ako napr. hypoxia, alkoholizmus, malnutricia, môže byť príslušná rýchlosť korekcie sodíka nižšia ako u pacientov bez rizikových faktorov. Liečba týchto pacientov musí preto byť starostlivo riadená.

Pacienti, ktorí pred podaním tolvaptánu už boli liečení na hyponatriémiu alebo užívali lieky zvyšujúce koncentrácie sodíka v sére (pozri časť 4.5), sa musia veľmi opatrne kontrolovať. U týchto pacientov je zvýšené riziko rýchleho vzostupu sérového sodíka počas prvých 1 až 2 dní liečby, z dôvodu potenciálnych prídavných účinkov.

Súbežné podávanie tolvaptánu s inými liekmi na hyponatriémiu alebo liečivami zvyšujúcimi koncentrácie sodíka v sére sa neodporúča počas počiatočnej liečby alebo u iných pacientov s veľmi nízkymi pôvodnými koncentraciami sérového sodíka (pozri časť 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetici so zvýšenou koncentráciou glukózy (napr. vyššou ako 300 mg/dl) môžu mať pseudohyponatriémiu. Tento stav sa má vylúčiť pred alebo počas liečby tolvaptánom. Tolvaptán môže spôsobiť hyperglykémiu (pozri časť 4.8). Z tohto dôvodu majú byť pacienti s diabetom mellitus kontinuálne sledovaní. Platí to hlavne pre pacientov s nedostatočne kontrolovaným diabetom mellitus 2. typu.

Idiosynkratická hepatálna toxicita

V klinických štúdiách zameraných na odlišnú indikáciu (autozomálne dominantná polycystická choroba obličiek [ADPKD]) s dlhodobým užívaním tolvaptánu vo vyšších dávkach, ako na účely schválenej indikácie, bolo pozorované poškodenie pečene vyvolané tolvaptánom (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh bolo pri používaní tolvaptánu u ADPKD hlásené akútne zlyhanie pečene vyžadujúce transplantáciu pečene (pozri časť 4.8).

V týchto klinických štúdiách bolo u 3 pacientov liečených tolvaptánom pozorované klinicky významné zvýšenie (vyššie než $3 \times$ horná hranica normálneho rozpätia) alanínaminotransferázy (ALT) v sére, ako aj klinicky významné zvýšenie (vyššie než $2 \times$ horná hranica normálneho rozpätia) celkového bilirubínu v sére. Okrem toho bol u pacientov liečených tolvaptánom pozorovaný zvýšený výskyt významného zvýšenia množstva ALT [4,4 % (42/958)] v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo [1,0 % (5/484)]. Zvýšená hodnota ($> 3 \times$ ULN) aspartátaminotransferázy v sére (AST) bola pozorovaná u 3,1 % pacientov (30/958) užívajúcich tolvaptan a u 0,8 % (4/484) pacientov užívajúcich placebo. Väčšina anomálií týkajúcich sa pečenevých enzýmov bola pozorovaná počas prvých 18 mesiacov liečby. Zvýšené hodnoty sa postupne zlepšili po vysadení tolvaptánu. Z týchto zistení môže vyplývať, že tolvaptan má potenciál spôsobovať nenapraviteľné a potenciálne smrteľné poškodenie pečene.

V štúdiu bezpečnosti tolvaptánu po uvedení na trh pri hyponatriémii vzniknutej sekundárne pri SIADH bolo pozorovaných niekoľko prípadov poruchy funkcie pečene a zvýšené hladiny transaminázy (pozri časť 4.8).

Vyšetrenia funkcie pečene sa musia promptne vykonať u pacientov užívajúcich tolvaptan, ktorí udávajú symptómy, ktoré môžu svedčiť o poškodení pečene, vrátane únavy, anorexie, bolesti v pravej hornej časti brucha, tmavého moču alebo žltacky. Ak existuje podozrenie na poškodenie pečene, užívanie tolvaptánu sa musí ihneď prerušiť, pacient musí podstúpiť primeranú liečbu musia sa vykonať vyšetrenia s cieľom stanoviť pravdepodobnú príčinu. Tolvaptán sa pacientom nesmie začať opätovne podávať, kým sa definitívne nezistí, že pozorované poškodenie pečene nesúvisí s liečbou tolvaptánom.

Anafylaxia

V rámci skúseností po uvedení na trh sa po podaní tolvaptánu veľmi zriedkavo hlásila anafylaxia (vrátane anafylaktického šoku a generalizovanej vyrážky). Pacientov je potrebné počas liečby dôkladne sledovať. U pacientov so známymi reakciami precitlivenosti na benzazepín alebo deriváty benzazepínu (napr. benazepril, konivaptan, fenoldopam mesylát alebo mirtazapín) môže existovať riziko reakcie precitlivenosti na tolvaptan (pozri časť 4.3).

Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie tolvaptánu sa musí ihneď ukončiť a musí sa začať vhodná liečba. Keďže precitlivelosť je kontraindikovaná (pozri časť 4.3), po anafylaktickej reakcii alebo iných závažných alergických reakciách sa už liečba nikdy nesmie znova začať.

Laktóza

Tolvaptán obsahuje laktózu ako pomocnú látku. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie s inými liekmi na hyponatriémiu a liekmi, ktoré zvyšujú koncentráciu sérového sodíka

Nie sú žiadne skúsenosti z kontrolovaných klinických skúšaní so súbežným užívaním tolvaptánu s inými liekmi na hyponatriémiu, ako sú hypertonický roztok chloridu sodného, perorálne sodné prípravky a lieky, ktoré zvyšujú koncentráciu sérového sodíka. Lieky s vysokým obsahom sodíka, ako sú šumivé analgetické prípravky a určité lieky na dyspepsiu s obsahom sodíka, môžu takisto zvyšovať koncentráciu sérového sodíka. Súbežné podávanie tolvaptánu s inými liekmi na hyponatriémiu a inými liekmi, ktoré zvyšujú koncentráciu sérového sodíka, môže zvyšovať riziko rýchlej korekcie sérového sodíka (pozri časť 4.4), sa preto neodporúča počas počiatočnej liečby ani u iných pacientov s veľmi nízkymi pôvodnými koncentraciami sérového sodíka, u ktorých môže rýchla korekcia predstavovať riziko osmotickej demyelinizácie (pozri časť 4.4).

Účinok iných liekov na farmakokinetiku tolvaptánu

Inhibítory CYP3A4

Po podaní silných inhibítorov CYP3A4 boli plazmatické koncentrácie tolvaptánu zvýšené až 5,4-násobne nad plochu pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC). Opatrnosť je potrebné venovať súbežnému podávaniu inhibítorov CYP3A4 (napr. ketokonazolu, makrolidových antibiotík, diltiazemu) a tolvaptánu (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie grapefruitového džúsu a tolvaptánu viedlo k 1,8-násobnému zvýšeniu expozície tolvaptánu. Pacienti užívajúci tolvaptan by sa mali vyhýbať pitiu grapefruitového džúsu.

Induktory CYP3A4

Po podaní induktorov CYP3A4 boli plazmatické koncentrácie tolvaptánu znížené až o 87 % (AUC). Opatrnosť sa musí venovať súbežnému podávaniu induktorov CYP3A4 (napr. rifampicínu, barbiturátov) a tolvaptánu.

Vplyv tolvaptánu na farmakokinetiku iných liekov

Substráty CYP3A4

Tolvaptán ako substrát CYP3A4 nemal u zdravých jedincov žiadny vplyv na plazmatické koncentrácie niektorých ďalších substrátov CYP3A4 (napr. warfarín alebo amiodarón). Tolvaptán zvýšil plazmatické hladiny lovastatínu 1,3-násobne až 1,5-násobne. Napriek tomu, že toto zvýšenie nemalo

žiadny klinický význam, sa tolvaptan ukazuje ako látka, ktorá potenciálne zvyšuje expozíciu substrátom CYP3A4.

Substráty transportérov

Substráty P-glykoproteínu

V štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že tolvaptan je substrát a kompetitívny inhibítor P-glykoproteínu (P-gp). Koncentrácie digoxínu v rovnovážnom stave sa zvýšili (1,3-násobne pre maximálnu pozorovanú koncentráciu v plazme [C_{max}] a 1,2-násobne pre plochu pod krivkou koncentrácie v čase v priebehu intervalu dávkovania [AUC_T]), keď sa podával súbežne s opakovanými dávkami tolvaptánu 60 mg raz denne. U pacientov užívajúcich digoxín alebo iné úzko špecifické terapeutické substráty P-gp (napr. dabigatrán-etexilátu) sa preto liečba tolvaptánom musí riadiť so zvýšenou opatrnosťou a musia sa vyhodnotiť nadmerné účinky.

BCRP a OCT1

Súbežné podávanie tolvaptánu (90 mg) s rosuvastatínom (5 mg), substrátom BCRP, zvýšilo C_{max} rosuvastatínu o 54 % a AUC_t o 69 %. Ak sa súbežne s tolvaptánom podávajú substráty BCRP (napr. sulfasalazín), liečba pacientov sa musí riadiť so zvýšenou opatrnosťou a musia sa vyhodnotiť nadmerné účinky týchto liekov.

Ak sa súbežne s tolvaptánom podávajú substráty OCT1 (napr. metformín), liečba pacientov sa musí riadiť so zvýšenou opatrnosťou a musia sa vyhodnotiť nadmerné účinky týchto liekov.

Diuretiká

Hoci sa neprejavuje žiadny synergický alebo aditívny účinok pri súbežnom užívaní tolvaptánu a slučkových a tiazidových diuretik, zástupcovia z každej triedy majú potenciál viesť k vážnej dehydratácii, ktorá predstavuje v prípade poruchy obličiek rizikový faktor. Ak sa dehydratácia alebo porucha obličiek prejaví, je potrebné prijať vhodné opatrenia, ktoré môžu zahŕňať prerušenie alebo zníženie dávok tolvaptánu a/alebo diuretik a zvýšenie objemu prijímaných tekutín. Následne je potrebné vyhodnotiť a identifikovať ďalšie možné príčiny poruchy obličiek alebo dehydratácie.

Súbežné podávanie s analógmi vazopresínu

Okrem akvaretického účinku na obličky je tolvaptan schopný blokovat' vaskulárne V2-receptory vazopresínu, ktoré sa podieľajú na uvoľňovaní koagulačných faktorov (napr. von Willebrand faktor) z endoteliálnych buniek. Preto môže byť účinok analógov vazopresínu, ako sú desmopresín, pri súbežnom podaní s tolvaptánom, u pacientov, ktorí používajú tieto analógy na predchádzanie alebo kontrolu krvácania, oslabený.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tolvaptánu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Tolvaptan je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby tolvaptánom užívať účinné antikoncepčné prostriedky.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tolvaptan vylučuje do materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tolvaptánu do materského mlieka (podrobnosti nájdete v časti 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Tolvaptan je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri 4.3).

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali účinky na fertilitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tolvaptán nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri riadení alebo obsluhovaní strojov je však potrebné rátať s tým, že príležitostne sa môžu vyskytnúť závrat, asténia alebo synkopa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Profil nežiaducich účinkov tolvaptánu pri SIADH je založený na údajoch databázy klinického skúšania, ktorého sa zúčastnilo 3 294 pacientov liečených tolvaptánom a je v súlade s farmakológiou liečiva. Farmakodynamicky predvídateľné a najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú smäd vyskytujúci sa približne u 18 % pacientov, suchosť v ústach vyskytujúca sa približne u 9 % pacientov a polakizúria vyskytujúca sa približne u 6 % pacientov.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencie nežiaducich reakcií v klinických skúšaníach zodpovedajú veľmi častým ($\geq 1/10$), častým ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej častým ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavým ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavým ($< 1/10\,000$) a neznámym (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Frekvenciu výskytu nežiaducich reakcií hlásených po uvedení na trh nie je možné určiť, pretože pochádzajú zo spontánnych hlásení. Frekvencia výskytu týchto nežiaducich udalostí je následne klasifikovaná ako „neznáma“.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy imunitného systému				anafylaktický šok, generalizovaná vyrážka
Poruchy metabolizmu a výživy		polydipsia, dehydratácia, hyperkaliémia, hyperglykémia, hypoglykémia, hypernatriémia ¹ , hyperurikémia ¹ , zníženie chuti do jedla		
Poruchy nervového systému		synkopa ¹ , bolesť hlavy ¹ , závraty ¹	dysgeúzia	
Poruchy ciev		ortostatická hypotenzia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	zápcha, hnačka ¹ , suchosť v ústach		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		ekchymóza, pruritus	pruritická vyrážka ¹	

Trieda orgánových systémov	Frekvencia			
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest		polakizúria, polyúria	porucha funkcie obličiek	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	smäd	asténia, pyrexia, malátnosť ¹		
Poruchy pečene a žlčových ciest				poruchy funkcie pečene ² , akútne zlyhanie pečene ³
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		prítomnosť krvi v moči ¹ , zvýšená hladina alanínaminotransferázy (pozri časť 4.4) ¹ , zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (pozri časť 4.4) ¹ , zvýšená hladina kreatinínu v krvi	zvýšená hladina bilirubínu (pozri časť 4.4) ¹	zvýšená hladina transamináz ²
Chirurgické a liečebné postupy	rýchla korekcia hyponatriémie, niekedy spôsobujúca neurologické symptómy			

¹ pozorované v klinických skúšaníach, ktoré skúmali iné indikácie

² zo štúdie bezpečnosti po uvedení na trh pri hyponatriémii vzniknutej sekundárne pri SIADH

³ pozorované po uvedení tolvaptánu na trh pri ADPKD. Bola potrebná transplantácia pečene.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Rýchla úprava hyponatriémie

V štúdií bezpečnosti tolvaptánu po uvedení na trh pri hyponatriémii vzniknutej sekundárne pri SIADH zahŕňajúcej vysoký podiel pacientov s nádormi (obzvlášť malobunkový pľúcny karcinóm), pacientov s nízkou východiskovou hladinou sodíka v sére, ako aj pacientov súbežne užívajúcich diuretiká a/alebo roztok chloridu sodného sa preukázalo, že výskyt rýchlej úpravy hyponatriémie bol vyšší ako v klinických skúšaníach.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi boli jednorazové dávky do 480 mg a viacnásobné dávky do 300 mg denne počas 5 dní dobre tolerované. Neexistuje žiadne špecifické antidotum proti intoxikácii tolvaptánom. Možno očakávať, že prejavy a príznaky akútneho predávkovania budú

zodpovedať nadmernému farmakologickému účinku: zvýšenie koncentrácie sodíka v sére, polyúria, smäd a dehydratácia/hypovolémia (výdatná a predĺžená akváreza).

U pacientov s podozrením na predávkovanie tolvaptánom sa odporúča vyhodnotiť vitálne funkcie, koncentrácie elektrolytov, EKG a stav tekutín. Vhodná náhrada vody a/alebo elektrolytov musí pokračovať, až kým vylučovanie vody nepoľaví. Dialýza nemusí byť účinná na odstránenie tolvaptánu vzhľadom na jeho vysokú väzbovú afinitu k ľudskému plazmatickému proteínu (> 98 %).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diuretiká, antagonisti vazopresínu, ATC kód: C03XA01

Mechanizmus účinku

Tolvaptán je selektívny antagonista vazopresínu, ktorý špecificky blokuje väzbu arginínvazopresínu (AVP) na receptory V2 v distálnych častiach nefrónu. Afinita tolvaptánu k ľudskému receptoru V2 je 1,8-krát vyššia ako afinita natívneho AVP.

Perorálne podanie 7,5 mg až 120 mg dávok tolvaptánu u zdravých dospelých účastníkov spôsobilo zvýšenie vylučovania moču do 2 hodín od podania. Po jednorazových perorálnych dávkach 7,5 mg až 60 mg sa objem moču za 24 hodín zvýšil v závislosti od dávky na denné objemy v rozsahu 3 až 9 litrov. Pri všetkých dávkach sa množstvo vylúčeného moču vrátilo na pôvodné hodnoty po 24 hodinách. Nezávisle od dávky bolo po jednorazových perorálnych dávkach 60 mg až 480 mg v priemere vylúčených okolo 7 litrov moču počas 0 až 12 hodín. Výrazne vyššie dávky tolvaptánu spôsobujú predĺženie trvania odpovede bez ovplyvnenia stupňa exkrécie, pretože aktívne koncentrácie tolvaptánu sú prítomné počas dlhšieho obdobia.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hyponatriémia

V 2 pivotných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s celkovým počtom 424 pacientov s euvolemickou alebo hypovolemickou hyponatriémiou (sérový sodík < 135 mmol/l) spôsobenou rôznymi základnými príčinami (zlyhávanie srdca [HF], cirhóza pečene, SIADH alebo ďalšie) boli liečení 30 dní tolvaptánom (n = 216) alebo im bolo podané placebo (n = 208) s iniciálnou dávkou 15 mg/deň. Dávka sa môže zvýšiť na 30 mg/deň a 60 mg/deň v závislosti od odpovede pomocou 3-dňovej titračnej schémy. Priemerné sérové koncentrácie sodíka na začiatku skúšania boli 129 mmol/l (rozsah 114 mEq/l až 136 mEq/l).

Primárnym koncovým ukazovateľom týchto skúšaní bolo priemerná denná AUC pre zmenu sérového sodíka od základnej hladiny do 4. dňa a od základnej hladiny do 30. dňa. Tolvaptán bol lepší ako placebo (p < 0,0001) pre oba intervaly v oboch skúšaniach. Tento účinok bol pozorovaný u všetkých pacientov, v závažnej (sérový sodík: < 130 mmol/l) a v stredne závažnej (sérový sodík: 130 až < 135 mmol/l) podskupine a pre všetky podskupiny chorôb (napr. zlyhávanie srdca, cirhóza, SIADH/ďalšie). Po 7 dňoch od ukončenia liečby poklesli hladiny sodíka na hladiny pacientov, ktorí užívali placebo.

Po 3 dňoch liečby spoločná analýza týchto dvoch skúšaní preukázala, že počet pacientov liečených tolvaptánom, u ktorých sa dosiahla normalizácia sérových koncentrácií sodíka bol 5-násobne väčší ako počet pacientov užívajúcich placebo (49 % vs. 11 %). Tento účinok pokračoval taktiež na 30. deň, kedy počet pacientov liečených tolvaptánom, s normálnymi koncentraciami, bol v porovnaní s placebom stále vyšší (60 % vs. 27 %). Tieto odpovede boli pozorované u pacientov nezávisle od základnej diagnózy. Výsledky samohodnotenia zdravotného stavu pomocou dotazníka SF-12 Health Survey pre mentálne skóre vykazovali štatisticky významné a klinicky relevantné zlepšenia po liečbe tolvaptánom v porovnaní s placebom.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti tolvaptánu boli sledované v klinickom skúšaní počas 106 týždňov u pacientov (s akoukoľvek etiológiou), ktorí predtým ukončili jedno z pivotných hyponatriemických skúšaní. Spolu 111 pacientov začalo liečbu tolvaptánom v otvorenom predĺženom skúšaní bez ohľadu na predchádzajúcu randomizáciu. Zlepšenia hladín sérového sodíka boli zistené už v prvý deň podania a pokračovali počas hodnotenia liečby do 106. týždňa. Po ukončení liečby koncentrácie sérového sodíka poklesli približne na pôvodné hodnoty napriek obnoveniu štandardnej liečebnej starostlivosti.

V pilotnej randomizovanej (1 : 1 : 1) dvojito zaslepej štúdii s 30 pacientmi s hyponatriémiou vzniknutou sekundárne pri SIADH boli hodnotené farmakodynamické vlastnosti tolvaptánu po podaní jednorazovej dávky 3,75 mg, 7,5 mg a 15 mg. Výsledky boli veľmi variabilné a medzi jednotlivými skupinami dávok sa veľmi prekrývali. Zmeny nijako výrazne nesúviseli s expozíciou tolvaptánu. Priemerné maximálne zmeny hladín sodíka v sére boli najvyššie po dávke 15 mg (7,9 mmol/l), ale medián maximálnych zmien bol najvyšší pri dávke 7,5 mg (6,0 mmol/l). Jednotlivé maximálne nárasty hladiny sodíka v sére boli negatívne spojené s rovnováhou tekutín. Priemerná zmena v rovnováhe tekutín preukázala pokles závislý od dávky. Priemerná zmena od východiskovej hodnoty kumulatívneho objemu moču a rýchlosti vylučovania moču bola 2-násobne vyššia pri dávke 15 mg v porovnaní s dávkou 7,5 mg a 3,75 mg, ktoré preukázali podobné reakcie.

Zlyhávanie srdca

Skúšanie EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptán, Účinnosť antagonizmu vazopresínu pri zlyhávaní srdca, výsledky skúšania s tolvaptánom) bolo dlhodobé dvojito zaslepené kontrolované klinické skúšanie, u pacientov hospitalizovaných pre zhoršenie zlyhávanie srdca (heart failure – HF), prejavy a príznaky objemového preťaženia. V dlhodobom skúšaní dostávalo spolu 2 072 pacientov 30 mg tolvaptánu spolu so štandardnou starostlivosťou (standard care – SC) a 2 061 dostávalo placebo spolu so SC. Primárnym cieľom skúšania bolo porovnať krátkodobú účinnosť tolvaptánu + SC a placebo + SC do času výskytu mortality z akejkoľvek príčiny a do času prvého výskytu mortality z kardiovaskulárnej príčiny alebo hospitalizácie pre HF. Liečba tolvaptánom nemala žiadny štatisticky signifikantný priaznivý či nepriaznivý vplyv na celkové prežívanie alebo kombinovaný cieľový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo hospitalizácie pre HF a nepriniesla žiadne presvedčivé dôkazy o klinicky relevantnom prínose.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tolvaptánom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe dilučnej hyponatriémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tolvaptán sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva a maximum plazmatickej koncentrácie dosiahne približne o 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť tolvaptánu je okolo 56 %. Súbežné podávanie dávky 60 mg s jedlom s vysokým obsahom tukov zvyšuje 1,4-násobne maximálne koncentrácie bez vplyvu na AUC a bez zmeny vo vylučovaní moču. Po jednorazových perorálnych dávkach ≥ 300 mg vykazovali maximálne plazmatické koncentrácie plató, pravdepodobne v dôsledku saturácie absorpcie.

Distribúcia

Tolvaptán sa reverzibilne (98 %) viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Tolvaptán sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni. Močom sa v nezmenenej forme vylučuje menej ako 1 % nezmenenej aktívnej látky.

V štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že tolvaptán alebo jeho oxo-maslový metabolit môže mať potenciál inhibovať transportéry OATP1B1, OAT3, BCRP a OCT1. Podávanie rosuvastatínu (substrát OATP1B1) alebo furosemidu (substrát OAT3) zdravým osobám so zvýšenými plazmatickými koncentráciami metabolitu kyseliny oxo-maslovej (inhibítory OATP1B1 a OAT3) neviedlo k významnej zmene farmakokinetiky rosuvastatínu ani furosamidu. Pozri časť 4.5.

Eliminácia

Koncový polčas rozpadu je približne 8 hodín a rovnovážne koncentrácie tolvaptánu sa dosiahnu po prvej dávke.

Pokusy s rádioaktívne označeným tolvaptánom preukázali, že 40 % rádioaktivity bolo zachytených v moči a 59 % bolo zachytených v stolici, kde nezmenený tolvaptan predstavoval 32 % rádioaktivity. Tolvaptán sa v plazme nachádza len v malej miere (3 %).

Lineárnosť

Tolvaptán má pri dávkach 7,5 mg až 60 mg lineárnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Vek

Klírens tolvaptánu nie je signifikantne ovplyvnený vekom.

Porucha funkcie pečene

Vplyv mierne alebo stredne závažnej poruchy funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) na farmakokinetiku tolvaptánu bol sledovaný u 87 pacientov s ochorením pečene rôznej etiológie. Neboli pozorované žiadne klinicky signifikantné zmeny klírensu pre dávky od 5 mg do 60 mg. Informácie sú veľmi obmedzené u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie).

V analýze populačnej farmakokinetiky u pacientov s pečňovým edémom bola AUC tolvaptánu, v porovnaní so zdravými jedincami, 3,1-násobne vyššia u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a 2,3-násobne vyššia u pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie).

Porucha funkcie obličiek

V analýze populácie pacientov so zlyhávaním srdca nebola farmakokinetika koncentrácií tolvaptánu u pacientov s mierne (klírens kreatinínu [C_{cr}] 50 ml/min až 80 ml/min) alebo stredne závažnou (C_{cr} 20 ml/min až 50 ml/min) poruchou renálnych funkcií signifikantne odlišná od koncentrácií tolvaptánu u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami (C_{cr} 80 ml/min až 150 ml/min). Účinnosť a bezpečnosť tolvaptánu u pacientov s klírensom kreatinínu < 10 ml/min nebola hodnotená a preto nie je známa.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Teratogenita bola zaznamenaná u králikov pri podávaní 1 000 mg/kg/deň (3,9-násobok expozície u ľudí pri dávke 60 mg prepočítanej na AUC). U králikov pri dávke 300 mg/kg/deň (maximálne 1,9-násobok expozície u ľudí pri dávke 60 mg prepočítanej na AUC) neboli pozorované žiadne teratogénne účinky. V peri- a postnatálnych skúškaniach na potkanoch boli pri vysokej dávke 1 000 mg/kg/deň pozorované oneskorená osifikácia a znížená hmotnosť mláďat.

V dvoch štúdiách fertility na potkanoch sa preukázali účinky na rodičovskú generáciu (znížená konzumácia potravy a prírastok telesnej hmotnosti, slinenie), ale tolvaptán neovplyvnil rozmnožovaciu schopnosť samcov a nezistili sa žiadne účinky na plody. U samíc sa v oboch štúdiách pozorovali abnormálne estrálne cykly.

Hodnota bez pozorovaného nežiaduceho účinku (no observed adverse effect level- NOAEL) na rozmnožovanie samíc (100 mg/kg/deň) bola asi 6,7-násobok expozície u ľudí pri dávke 60 mg podľa AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza
Stearát horečnatý
Sodná soľ kroskarmelózy
Hydroxypropylcelulóza
Kukuričný škrob
Indigokarmínový alumíniový lak (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tablety je k dispozícii ako 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tableta v PVC/ALU perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1719/001-012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Poľsko

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety
tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 7,5 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

7 × 1 tableta
10 × 1 tableta
28 × 1 tableta
30 × 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety
tolvaptán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Tolvaptan Accord 15 mg tablety
tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 15 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.
Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

7 × 1 tableta
10 × 1 tableta
28 × 1 tableta
30 × 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tolvaptan Accord 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Tolvaptan Accord 15 mg tablety
tolvaptán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Tolvaptan Accord 30 mg tablety
tolvaptán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 30 mg tolvaptánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tableta

7 × 1 tableta
10 × 1 tableta
28 × 1 tableta
30 × 1 tableta

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Tolvaptan Accord 30 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI

1. NÁZOV LIEKU

Tolvaptan Accord 30 mg tablety
tolvaptán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre pacienta

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablety

Tolvaptan Accord 15 mg tablety

Tolvaptan Accord 30 mg tablety

tolvaptan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Tolvaptan Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tolvaptan Accord
3. Ako užívať Tolvaptan Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tolvaptan Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tolvaptan Accord a na čo sa používa

Tolvaptan Accord, ktorý obsahuje liečivo tolvaptan, patrí do skupiny liekov nazývaných antagonisti vazopresínu. Vazopresín je hormón, ktorý pomáha zabráňovať strate vody z tela znížením vylučovania moču. Antagonista znamená, že zabráňuje vazopresínu v jeho funkcii, ktorou je zadržiavanie vody. Vedie to k zníženiu množstva vody v tele v dôsledku zvýšenej tvorby moču a to následne vedie k zvýšeniu hladiny alebo koncentrácie sodíka v krvi.

Tolvaptan Accord sa používa na liečbu nízkej hladiny sérového sodíka u dospelých. Máte predpísaný tento liek, pretože máte zníženú hladinu sodíka v krvi v dôsledku ochorenia nazývaného „syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu“ (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion - SIADH), pri ktorom obličky zadržiavajú príliš veľa vody. Táto choroba spôsobuje neprimeranú tvorbu hormónu – vazopresínu, čo spôsobilo, že hladiny sodíka v tele príliš poklesli (hyponatriémia). Môže to viesť k poruchám koncentrácie (sústredenia) a pamäte alebo poruche rovnováhy.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tolvaptan Accord

Neužívajte Tolvaptan Accord

- ak ste alergický na tolvaptan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) alebo ak ste alergický na benzazepín alebo deriváty benzazepínu (napr. benazepril, konivaptan, fenoldopam mesylát alebo mirtazapín),
- ak vám nepracujú obličky (netvorí moč),
- ak máte stav, ktorý zvyšuje soľ v krvi („hypernatriémia“),
- ak máte stav, ktorý je spojený s veľmi malým objemom krvi,
- ak necítite, že ste smädný,
- ak ste tehotná,
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Tolvaptan Accord, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak nemôžete piť dostatočné množstvo tekutín alebo keď máte obmedzený príjem tekutín
- ak máte ťažkosti s močením alebo máte zväčšenú prostatu,
- ak máte ochorenie pečene,
- ak ste v minulosti mali alergiu na benzazepín, tolvaptan alebo ostatné deriváty benzazepínu (napr. benazepril, konivaptan, fenoldopam mesylát alebo mirtazapín) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časť 6),
- ak trpíte ochorením obličiek, ktoré sa nazýva autozomálna dominantná polycystická choroba obličiek (ADPKD),
- ak máte cukrovku.

Pitie dostatočného množstva vody

Tolvaptan Accord spôsobuje stratu tekutín, pretože zvyšuje tvorbu moču. Táto strata vody môže viesť k vedľajším účinkom, napr. suchosti v ústach a smädu, prípadne k vážnejším vedľajším účinkom, ako sú problémy s obličkami (pozri časť 4). Je preto dôležité, aby ste mali prístup k vode a boli schopní piť dostatočné množstvo vody, keď pocítite smäd.

Deti a dospelávajúci

Tolvaptan Accord nie je vhodný pre deti a dospelávajúcich (mladších ako 18 rokov).

Iné lieky a Tolvaptan Accord

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Platí to aj pre lieky dostupné bez lekárskeho predpisu.

Nasledujúce lieky môžu zvyšovať účinok tohto lieku:

- ketokonazol (liek proti plesňovej infekcii),
- makrolidové antibiotiká,
- diltiazem (na liečbu vysokého krvného tlaku a bolesti na hrudníku),
- iné produkty, ktoré vám zvýšia hladinu soli v krvi alebo ktoré obsahujú veľký podiel soli.

Nasledujúce lieky môžu znižovať účinok tohto lieku:

- barbituráty (používané na liečbu epilepsie/záchvatov a niektorých porúch spánku),
- rifampicín (liek proti tuberkulóze).

Tento liek môže zvyšovať účinok týchto liekov:

- digoxín (na liečbu nepravidelného srdcového pulzu a zlyhania srdca),
- dabigatran-etexilát (používaný na riedenie krvi),
- metformín (používaný na liečbu cukrovky),
- sulfasalazín (používaný na liečbu zápalového črevného ochorenia alebo reumatoidnej artritídy).

Tento liek môže znižovať účinky týchto liekov:

- desmopresín (liek na zvýšenie faktorov na zrážanie krvi).

Stále to môže byť v poriadku, ak užívate tieto lieky spolu s liekom Tolvaptan Accord. Lekár bude schopný posúdiť, čo je pre vás vhodné.

Tolvaptan Accord a jedlo a nápoje

Keď užívate Tolvaptan Accord, vyhnite sa pitiu grapefruitových džúsov.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, **neužívajte** tento liek.

Počas užívania tohto lieku sa musia používať vhodné antikoncepčné prostriedky.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Tolvaptan Accord bude mať nežiaduci vplyv na vašu schopnosť viesť alebo obsluhovať stroje. Príležitostne však môžete pociťovať závrat alebo slabosť alebo môžete na krátky čas omdlieť.

Tolvaptan Accord obsahuje laktózu.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Tolvaptan Accord

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Liečba liekom Tolvaptan Accord sa začne v nemocnici.
- Na liečbu nízkej hladiny sodíka (hyponatriémie) váš lekár začne dávkou 15 mg a potom môže zvýšiť dávku na maximálne 60 mg, aby dosiahol požadovanú hladinu sodíka v sére. Váš lekár vám bude pravidelne robiť krvné testy, aby sledoval účinky lieku Tolvaptan Accord. V niektorých prípadoch môže lekár na dosiahnutie požadovanej hladiny sodíka v sére podať nižšiu dávku 7,5 mg.
- Tabletu prehltajte celú bez žuvania a zapite pohárom vody.
- Tablety užívajte jedenkrát denne, podľa možnosti ráno s jedlom alebo bez neho.

Ak užijete viac lieku Tolvaptan Accord, ako máte

Ak ste užili viac tabliet, ako vám predpísal lekár, **vypite veľké množstvo vody a ihneď sa obráťte na lekára alebo miestnu nemocnicu.** Vezmite balenie liekov so sebou, aby bolo zrejmé, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť Tolvaptan Accord

Ak zabudnete užiť liek, musíte túto dávku užiť v ten istý deň čo najskôr, keď si na to spomeniete. Ak v jeden deň tabletu neužívate, užite normálnu dávku nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Tolvaptan Accord

Ak prestanete užívať tablety lieku Tolvaptan Accord, môže to viesť k návratu nízkej hladiny sodíka. Z tohto dôvodu môžete prerušiť užívanie lieku Tolvaptan Accord len vtedy, ak zaznamenáte nežiaduce účinky vyžadujúce sùrne lekárske ošetrovanie (pozri časť 4) alebo ak vám to povie lekár.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak zistíte ktorýkoľvek z nasledujúcich nežiaducich účinkov, potrebujete sùrnu lekársku pomoc. Prestaňte užívať Tolvaptan Accord a ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo chodte do najbližšej nemocnice, ak:

- spozorujete sťažené močenie,
- spozorujete opuch tváre, pier alebo jazyka, svrbenie, vyrážky po celom tele, závažné chrčanie alebo sťažené dýchanie (príznaky alergickej reakcie).

Ak sa objavia príznaky únavy, straty chuti do jedla, bolesti v pravej hornej časti brucha, tmavý moč alebo žltacka (zožltnutie kože alebo očí), obráťte sa na svojho lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- vracanie
- smäd
- rýchle zvýšenie hladiny sodíka.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nadmerné pitie vody
- úbytok vody
- vysoké hladiny sodíka, draslíka, kreatinínu, kyseliny močovej a cukru v krvi
- zníženie hladiny cukru v krvi
- znížená chuť do jedla
- závrat
- bolesť hlavy
- mdloby
- nízky krvný tlak pri vstávaní
- zápcha
- hnačka
- suchosť v ústach
- krvácanie v koži tvoriace nepravidelné škvrny
- svrbenie
- zvýšená potreba močenia alebo častejšie močenie
- únava, celková slabosť
- teplota
- pocit celkovej choroby
- krv v moči
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pocit zmeny chuti
- problémy s obličkami.

Neznáme (z dostupných údajov)

- alergické reakcie (pozri vyššie)
- problémy s pečeňou
- akútne zlyhanie pečene (ALF)
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tolvaptan Accord

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na každom blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tolvaptan Accord obsahuje

- Liečivo je tolvaptan.
Každá tableta lieku Tolvaptan Accord 7,5 mg obsahuje 7,5 mg tolvaptanu.
Každá tableta lieku Tolvaptan Accord 15 mg obsahuje 15 mg tolvaptanu.
Každá tableta lieku Tolvaptan Accord 30 mg obsahuje 30 mg tolvaptanu.
- Ďalšie zložky sú mohohydrát laktózy, kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý, sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylcelulóza, indigokarmínový alumíniový lak (E 132).

Ako vyzerá Tolvaptan Accord a obsah balenia

Tolvaptan Accord 7,5 mg: Svetlomodré až modré okrúhle bikonvexné neobalené tablety s vyrazeným „MT“ na jednej strane a „18“ na strane druhej s rozmerom približne 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tablety: Svetlomodré až modré okrúhle bikonvexné neobalené tablety trojuholníkového tvaru s vyrazeným „MT“ na jednej strane a „7“ na strane druhej s rozmerom približne 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tablety: Svetlomodré až modré okrúhle bikonvexné neobalené tablety s vyrazeným „MT“ na jednej strane a „8“ na strane druhej s rozmerom približne 8,1 mm.

Liek Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tablety je k dispozícii ako 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tableta v PVC/ALU perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200, Pabianice, Poľsko

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.