

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 7,5 mg tolvaptana.

Pomožna snov z znanim učinkom:

17,5 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

Tolvaptan Accord 15 mg tablete

Ena tableta vsebuje 15 mg tolvaptana.

Pomožna snov z znanim učinkom:

35 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

Tolvaptan Accord 30 mg tablete

Ena tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

Pomožna snov z znanim učinkom:

70 mg laktoze (v obliki monohidrata) na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete

Svetlomodre do modre, okrogle, bikonveksne tablete brez filmske obloge z vtisnjenim napisom »MT« na eni in »18« na drugi strani tablete, dimenzije premera približno 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tablete

Svetlomodre do modre, trikotne, bikonveksne tablete brez filmske obloge z vtisnjenim napisom »MT« na eni strani in »7« na drugi strani, dimenzije stranic približno 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tablete

Svetlomodre do modre, okrogle, bikonveksne tablete brez filmske obloge z vtisnjenim napisom »MT« na eni strani in »8« na drugi strani, dimenzije premera približno 8,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tolvaptan je pri odraslih indicirano za zdravljenje hiponatriemije, nastale zaradi sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zaradi potrebe po fazi titriranja odmerka z natančnim spremljanjem ravninatrija v serumu in stanja volumna (glejte poglavje 4.4), je treba zdravljenje s tolvaptanom začeti v bolnišnici.

Odmerjanje

Uporabo tolvaptana je treba začeti pri odmerku 15 mg enkrat dnevno. Da se doseže želena raven natrija v serumu, se odmerek lahko zviša do največ 60 mg enkrat dnevno, odvisno od prenašanja bolnika.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje prehitrega popravka natrija, npr. pri bolnikih z onkološkimi obolenji, zelo nizkim inatrijem v izhodišču, tistih, ki jemljejo diuretike, ali tistih, ki jemljejo dodatek natrija, je treba razmisliti o odmerku 7,5 mg (glejte poglavje 4.4).

Med titriranjem je treba pri bolnikih spremljati raven natrija v serumu in stanje volumna (glejte poglavje 4.4). V primeru, da se ravni natrija v serumu ne popravijo ustrezno, je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja, bodisi namesto tolvaptana ali poleg njega. Uporaba tolvaptana v kombinaciji z drugimi možnostmi lahko poveča tveganje prehitrega popravka natrija v serumu (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Pri bolnikih z ustreznim zvišanjem ravni natrija v serumu je treba v rednih intervalih spremljati osnovno bolezen in ravni natrija v serumu, da se oceni dodatna potreba po zdravljenju s tolvaptanom. V primeru hiponatriemije je trajanje zdravljenja odvisno od osnovne bolezni in njenega zdravljenja. Pričakovano je trajanje zdravljenja s tolvaptanom, dokler osnovna bolezen ni ustrezno zdravljena ali dokler hiponatriemija ni več klinično relevantna. Tolvaptana se ne sme jemati s sokom grenivke (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Tolvaptan je kontraindiciran pri bolnikih z anurijo (glejte poglavje 4.3). Tolvaptana niso preučevali pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo. Učinkovitosti in varnosti pri tej skupini bolnikov niso ugotavljali. Na podlagi razpoložljivih podatkov pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Za bolnike z resno okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) podatkov ni na voljo. Pri teh bolnikih je treba odmerjanje skrbno obravnavati in spremljati elektrolite in stanje volumna (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (razreda A in B po Child-Pughu).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tolvaptana pri otrocih in mladostnikih pod 18 let še nista bili dokazani. Uporaba tolvaptana se v pediatrični populaciji ne priporoča.

Način uporabe

peroralna uporaba

Najbolj primerna je uporaba zdravila zjutraj, ne glede na hrano. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo, brez žvečenja.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na benzazepin ali derivate benzazepina (glejte poglavje 4.4),
- anurija,
- hipovolemija,
- hipovolemična hiponatriemija,
- hipernatriemija,

- bolniki, ki ne zaznavajo žeje,
- nosečnost (glejte poglavje 4.6),
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nujnost akutnega zvišanja natrija v serumu

Tolvaptana niso preučili v okoliščinah, kjer je treba nujno akutno zvišati natrij v serumu. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o drugem zdravljenju.

Dostop do vode

Tolvaptan lahko povzroči neželene učinke, povezane z izgubo vode, kot so žeja, suha usta in dehidracija (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo imeti dostop do vode in biti sposobni spiti zadostne količine vode. Če se bolnikom, zdravljenim s tolvaptanom, omeji dostop do vode, je treba ravnati skrajno previdno, da se prepreči pretirana dehidracija bolnikov.

Dehidracija

Pri bolnikih, ki uporabljajo tolvaptan, je treba spremljati stanje volumna, ker lahko zdravljenje s tolvaptanom povzroči hudo dehidracijo, ki predstavlja dejavnik tveganja za ledvično disfunkcijo. Če postane očitno, da je bolnik dehidriran, so potrebni ustrezni ukrepi, ki vključujejo potrebo po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka tolvaptana in zvišanju vnosa tekočine.

Obstrukcija odvajanja urina

Zagotoviti je treba odvajanje urina. Pri bolnikih z delno obstrukcijo odvajanja urina, na primer pri bolnikih s hipertrofijo prostate ali motnjo uriniranja, je tveganje razvoja akutnega zastoja večje.

Ravnovesje tekočine in elektrolitov

Stanje tekočine in elektrolitov je treba spremljati pri vseh bolnikih, zlasti pri tistih z okvaro ledvic in jeter. Dajanje tolvaptana lahko povzroči prehitro povečanje natrija v serumu (≥ 12 mmol/l na 24 ur, glejte spodaj); zato je treba s spremljenjem natrija v serumu pri vseh bolnikih začeti najkasneje 4 do 6 ur po uvedbi zdravljenja. Med prvima dvema dnevoma in do stabilizacije odmerka tolvaptana je treba natrij v serumu in stanje volumna spremljati vsakih 6 ur.

Prehiter popravek natrija v serumu

Pri bolnikih z zelo nizko koncentracijo natrija v serumu ob izhodišču je večje tveganje za prehiter popravek natrija v serumu.

Prehiter popravek hiponatriemije (povečanje ≥ 12 mmol/l/24 ur) lahko povzroči osmotsko demielinizacijo, ki povzroči disartrijo, mutizem, disfagijo, letargijo, afektivne spremembe, spastično kvadriparezo, epileptične napade, komo ali smrt. Zato je treba po uvedbi zdravljenja pri bolnikih skrbno spremljati stanje natrija v serumu in volumna (glejte zgoraj).

Za zmanjšanje tveganja prehitrega popravka hiponatriemije mora biti povečanje natrija v serumu manj kot 10 do 12 mmol/l/24 ur in manj kot 18 mmol/l/48 ur. Zato naj bo zdravljenje v zgodnji fazi iz previdnosti omejeno.

Če popravek natrija preseže 6 mmol/l v prvih 6 urah dajanja ali 8 mmol/l v prvih 6 do 12 urah, je treba razmisliti o možnosti prehitrega popravka natrija v serumu. Pri teh bolnikih je treba pogosteje spremljati natrij v serumu, priporoča pa se tudi dajanje hipotonične tekočine. Če se natrij v serumu poveča za ≥ 12 mmol/l v roku 24 ur ali ≥ 18 mmol/l v roku 48 ur, je treba zdravljenje s tolvaptanom ustaviti ali prekiniti in nato dati hipotonično tekočino.

Pri bolnikih, pri katerih je tveganje za demielinizacijski sindrom, na primer pri bolnikih s hipoksijo, alkoholizmom, podhranjenostjo, je lahko stopnja popravka natrija nižja kot pri bolnikih brez dejavnikov tveganja; te bolnike je treba obravnavati zelo skrbno.

Bolnike, ki so pred začetkom zdravljenja s tolvaptanom prejeli druge oblike zdravljenja za hiponatriemijo ali druga zdravila, ki povečujejo koncentracije natrija v serumu (glejte poglavje 4.5), je treba obravnavati zelo skrbno. Pri teh bolnikih je lahko tveganje za razvoj naglega porasta popravka natrija v serumu v prvih dveh dneh zdravljenja večje zaradi možni aditivnih učinkov. Sočasna uporaba tolvaptana z drugimi oblikami zdravljenja hiponatriemije ali zdravili, ki povečujejo koncentracije natrija v serumu med začetnim zdravljenjem ali za druge bolnike z zelo nizko koncentracijo natrija v serumu ob izhodišču ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Diabetes mellitus

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki imajo zvišano koncentracijo glukoze (npr. več kot 300 mg/dl), se lahko pojavi psevdohiponatriemija. To je treba izključiti pred in med zdravljenjem s tolvaptanom. Tolvaptan lahko povzroči hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s tolvaptanom, skrbno obravnavati. To velja še zlasti za bolnike, pri katerih sladkorna bolezen tipa II ni ustrezno obvladovana.

Idiosinkratična jetrna toksičnost

V kliničnih preskušanjih, kjer so preučevali drugo indikacijo (avtosomalna dominantna policistična bolezen ledvic [ADPKD]) pri dolgotrajni uporabi tolvaptana pri odmerkih, ki so bili višji kot za odobreno indikacijo, so opazili poškodbe jeter zaradi tolvaptana (glejte poglavje 4.8).

Pri izkušnjah s tolvaptanom po začetku trženja pri bolnikih z ADPKD so poročali o akutni odpovedi jeter, ki zahteva presaditev jeter (glejte poglavje 4.8).

V teh kliničnih preskušanjih so pri 3 bolnikih, zdravljenih s tolvaptanom, opazili klinično pomembno povečanje (več kot 3-kratnik zgornje normalne vrednosti [ULN - *Upper Limit of Normal*]) serumske alanin aminotransferaze (ALT), skupaj s klinično pomembnim povečanjem (za več kot 2-kratnik ULN) skupnega serumskega bilirubina. Pri bolnikih, zdravljenih s tolvaptanom [4,4 % (42/958)], so opazili tudi večjo incidenco pomembnih povečanj ALT v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo [1,0 % (5/484)]. Povečanje ($> 3 \times$ ULN) serumske aspartat aminotransferaze (AST) so opazili pri 3,1 % (30/958) bolnikov, ki so uporabljali tolvaptan, in pri 0,8 % (4/484) bolnikov na placebo. Večino nenormalnosti jetrnih encimov so opazili prvih 18 mesecev zdravljenja. Povečanje se je po prekinitvi uporabe tolvaptana postopoma izboljšalo. Ti izsledki kažejo, da lahko tolvaptan povzroči nepopravljivo in potencialno smrtno poškodbo jeter.

V varnostni študiji v obdobju po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom za tolvaptan pri hiponatriemiji, sekundarni k SIADH, so opazili več primerov jetrnih bolezni in zvečanih vrednosti transaminaz (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki jemljejo tolvaptan, in poročajo o simptomih, ki lahko nakazujejo na poškodbo jeter, vključno z utrujenostjo, anoreksijo, nelagodjem v zgornjem desnem predelu trebuha, temnim urinom ali zlatenico, je treba takoj opraviti teste delovanja jeter. Pri sumu na poškodbo jeter je treba z uporabo tolvaptana takoj prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje ter s preiskavami ugotoviti možni vzrok. Uporabe tolvaptana pri bolnikih ni dovoljeno ponovno uvesti brez dokončne potrditve, da vzrok za opaženo poškodbo jeter ni povezan z zdravljenjem s tolvaptanom.

Anafilaksa

V izkušnjah iz obdobja trženja so zelo redko po dajanju tolvaptan poročali o anafilaksi (vključno z anafilaktičnim šokom in generaliziranim izpuščajem). Med zdravljenjem je treba bolnike skrbno spremljati. Pri bolnikih z znanimi preobčutljivostnimi reakcijami na benzazepin ali derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopamijev mesilat ali mirtazapin) obstaja nevarnost za pojav preobčutljivostnih reakcij na tolvaptan (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Če se pojavi anafilaktična reakcija ali druga resna alergijska reakcija, je treba dajanje tolvaptana takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Ker je preobčutljivost kontraindikacija (glejte poglavje 4.3), se zdravljenje po anafilaktični reakciji ali drugi resni alergijski reakciji ne sme nikoli nadaljevati.

Laktoza

Zdravilo Tolvaptan vsebuje laktozo kot pomožno snov. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno dajanje z drugimi oblikami zdravljenja hiponatriemije in zdravili, ki povečajo koncentracije natrija v serumu

Izkušnje iz kontroliranih kliničnih preskušanj sočasne uporabe tolvaptana in drugih oblik zdravljenja hiponatriemije, kot so hipertonična raztopina natrijevega klorida, peroralne oblike natrija in zdravila, ki povečajo koncentracije natrija v serumu, ni. Tudi zdravila z visoko vsebnostjo natrija, kot so šumeči protibolečinski pripravki in nekatere oblike zdravil proti dispepsiji, lahko povečajo koncentracije natrija v serumu. Sočasna uporaba tolvaptana z drugimi oblikami zdravljenja hiponatriemije ali drugimi zdravili, ki povečujejo koncentracije natrija v serumu, lahko povzroči večje tveganje za razvoj prehitrega popravka natrija v serumu (glejte poglavje 4.4), zato med začetnim zdravljenjem ali pri drugih bolnikih z zelo nizko koncentracijo natrija v serumu ob izhodišču ni priporočljiva, kjer lahko hiter popravek predstavlja tveganje za osmotsko demielizacijo (glejte poglavje 4.4).

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko tolvaptana

Zaviralci CYP3A4

Koncentracije tolvaptana v plazmi so se po uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 zvišale do 5,4-krat na površini pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa (PKK) (AUC - area under time-concentration curve). Pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, makrolidnih antibiotikov, diltiazema) s tolvaptanom je potrebna previdnost. Sočasna uporaba soka grenivke in tolvaptana je povzročila 1,8-kratno povečanje izpostavljenosti tolvaptanu. Bolniki, ki uporabljajo tolvaptan, se morajo izogibati uživanju soka grenivke.

Induktorji CYP3A4

Koncentracije tolvaptana v plazmi so se po uporabo induktorjev CYP3A4 znižale za do 87 % (AUC). Pri sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, barbituratov in šentjanževke) s tolvaptanom je potrebna previdnost.

Učinki tolvaptana na farmakokinetiko drugih zdravil

Substrati CYP3A4

Tolvaptan, substrat CYP3A4, ni imel pri zdravih prostovoljcih, nobenega učinka na koncentracije nekaterih drugih substratov CYP3A4 v plazmi (npr. varfarina ali amiodarona). Tolvaptan je zvišal ravni lovastatina v plazmi za 1,3- do 1,5-krat. Kljub mnenju, da to zvišanje ni klinično pomembno, kaže na to, da ima tolvaptan možnost zvečati izpostavljenost substratom CYP3A4.

Substrati prenašalcev

Substrati P-glikoproteina

Študije *in vitro* kažejo, da je tolvaptan substrat in kompetitivni zaviralec P-glikoproteina (P-gp). Pri sočasnem dajanju z več odmerki tolvaptana 60 mg enkrat na dan so se koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja zvišale (1,3-kratnik najvišje opažene koncentracije v plazmi [C_{max}] in 1,2-

kratnik površine pod plazemsko koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa med odmernim intervalom [AUC_{τ}]). Bolnike, ki so prejeli digoksin ali druge učinkovine z ozkim terapevtskim oknom, kot so substrati P-gp (npr. dabigatran eteksilat), je zato treba previdno obravnavati in pri njih oceniti čezmerni učinek pri zdravljenju s tolvaptanom.

BCRP in OCT1

Zaradi sočasne uporabe tolvaptana (90 mg) z rosuvastatinom (5 mg), substratom BCRP, sta se C_{max} in AUC_{τ} rosuvastatina povečala za 54 % oziroma 69 %. Če se substrati BCRP (npr. sulfasalazin) dajejo sočasno s tolvaptanom, je treba bolnike obravnavati previdno in pri njih oceniti čezmerne učinke teh zdravil.

Če se substrati OCT1 (npr. metformin) dajejo sočasno s tolvaptanom, je treba bolnike obravnavati previdno in oceniti čezmerne učinke teh zdravil.

Diuretiki

Čeprav ni očitnega učinka sinergije ali aditivnega učinka sočasne uporabe tolvaptana in diuretikov ledvične zanke ter tiazidnih diuretikov, lahko vsaka skupina učinkovin povzroči hudo dehidracijo, kar predstavlja dejavnik tveganja za ledvično disfunkcijo. Če se pri bolniku pojavi dehidracija ali ledvična disfunkcija, so potrebni ustrezni ukrepi, ki lahko vključujejo potrebo po prekinitvi ali zmanjšanju odmerka tolvaptana in/ali diuretikov, zvišanje vnosa tekočine ter ocenitev in obravnavo drugih možnih razlogov ledvične disfunkcije ali dehidracije.

Sočasno dajanje z analogi vazopresinov

Poleg ledvičnega diuretičnega učinka lahko tolvaptan zavira receptorje V2 vaskularne vazopresine pri sproščanju koagulacijskih faktorjev (npr. von Willebrandovega faktorja) iz endotelijskih celic. Zato se lahko učinki analogov vazopresina, kot je desmopresin, pri bolnikih, ki uporabljajo te analoge za preprečevanje ali nadzor krvavitev, pri sočasni uporabi s tolvaptanom zmanjšajo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tolvaptana pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Tolvaptan je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s tolvaptanom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ni znano, ali se tolvaptan izloča v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki za živali so pokazali, da se tolvaptan izloča v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Tolvaptan je med dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tolvaptan nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotičnost, astenija ali sinkopa.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Profil neželenih učinkov tolvaptana pri SIADH temelji na podatkovni bazi kliničnih preskušanj 3.294 bolnikov, ki so prejeli tolvaptan, in ustreza farmakologiji učinkovine. Farmakodinamično predvidljivi in najbolj pogosto poročani neželeni učinki so bili žeja, suha usta in polakiurija, ki se pojavijo pri približno 18 %, 9 % in 6 % bolnikov.

Neželeni učinki v obliki preglednice

Pogostnost neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) neželeni učinki in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki na zdravilo navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali med uporabo v obdobju trženja, ni mogoče določiti, saj so pridobljeni iz spontanega poročila. Zato je pogostnost teh neželenih učinkov opredeljena kot „neznana“.

Organski sistem	Pogostnost			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
Bolezni imunskega sistema				anafilaktični šok, generalizirani izpuščaj
Presnovne in prehranske motnje		polidipsija, dehidracija, hiperkaliemija, hiperglikemija, hipoglikemija ¹ , hipernatriemija ¹ , hiperurikemija ¹ , zmanjšan apetit		
Bolezni živčevja		sinkopa ¹ , glavobol ¹ , omotičnost ¹	disgevizija	
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija		
Bolezni prebavil	navzea	zaprto, driska ¹ , suha usta		
Bolezni kože in podkožja		ehimoza, pruritus	srbeč izpuščaj ¹	
Bolezni sečil		polakiurija, poliurija	okvara ledvic	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	žeja	astenija, pireksija, splošno slabo počutje ¹		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				bolezni jeter ² , akutna odpoved jeter ³
Preiskave		prisotnost krvi v urinu ¹ , zvišana raven alanin aminotransferaz	zvišana raven bilirubina (glejte poglavje 4.4) ¹	zvišana raven transaminaz ²

Organski sistem	Pogostnost			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana
		(glejte poglavje 4.4) ¹ , zvišana raven aspartat aminotransferaz (glejte poglavje 4.4) ¹ , zvišanje vrednosti kreatinina v krvi		
Kirurški in drugi medicinski posegi	hiter popravek hiponatriemije, ki včasih povzroči nevrološke simptome			

¹ Opaženo v kliničnih preskušanjih, ki so raziskovala druge indikacije.

² Iz varnostne študije v obdobju po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom pri hiponatriemiji, sekundarni k SIADH.

³ Opaženo v obdobju trženja s tolvaptanom pri bolnikih z ADPKD. Potrebna je bila presaditev jeter.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hiter popravek hiponatriemije

V varnostni študiji v obdobju po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom za tolvaptan pri hiponatriemiji, sekundarni k SIADH, ki je vključevala visok delež bolnikov s tumorji (zlasti z drobnoceličnim rakom pljuč), bolnikov z nizko serumsko koncentracijo natrija v izhodišču in bolnikov, ki so sočasno uporabljali diuretike in/ali raztopino natrijevega klorida, so ugotovili, da je bila pojavnost hitrega popravka hiponatriemije višja kot v kliničnih preskušanjih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravi prostovoljci so v kliničnih preskušanjih dobro prenašali enkratne odmerke do 480 mg in večkratne odmerke do 300 mg na dan, ki so jih prejeli 5 dni. Specifičnega antidota za zastrupitev s tolvaptanom ni. Pričakovati je, da bodo znaki in simptomi akutnega prevelikega odmerjanja pretirani farmakološki učinki: zvišanje koncentracij natrija v serumu, poliurija, žeja in dehidracija/hipovolemija (obilna in dolgotrajna akvareza).

Pri bolnikih s sumom na prevelik odmerk tolvaptana se priporoča ocena življenjskih znakov, koncentracije elektrolitov, EKG in tekočinskega statusa. Ustrezno nadomeščanje vode in/ali elektrolitov se mora nadaljevati, dokler se akvareza ne ublaži. Dializa morda ne bo učinkovita pri odstranjevanju tolvaptana zaradi njegove visoke afinitete za vezavo na beljakovine v človeški plazmi (> 98 %).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diuretiki, antagonisti vazopresina, oznaka ATC C03XA01

Mehanizem delovanja

Tolvaptan je selektivni antagonist receptorja V2 vazopresina, ki specifično zavira vezavo arginin vazopresina (AVP) na receptorje V2 distalnega dela nefrona. Afiniteta tolvaptana za humani receptor V2 je 1,8-krat večja od nativnega AVP.

Peroralna uporaba odmerkov tolvaptana od 7,5 mg do 120 mg je pri zdravih odraslih osebah povzročila v 2 urah od uporabe povečanje izločanja urina. Po enkratnih peroralnih odmerkih od 7,5 mg do 60 mg se je povečala količina urina, izločenega v 24 urah, z razponom dnevnih volumnov od 3 do 9 litrov v odvisnosti od odmerka. Pri vseh odmerkih se je izločanje urina vrnilo na izhodiščno raven po 24 urah. Po enkratnih odmerkih od 60 mg do 480 mg je bilo v času 0 do 12 ur neodvisno od odmerka izločenih povprečno približno 7 litrov urina. Izrazito višji odmerki tolvaptana povzročijo bolj podaljšan odziv, ne da bi to vplivalo na obseg izločanja, saj so aktivne koncentracije tolvaptana prisotne dalj časa.

Klinična učinkovitost in varnost

Hiponatriemija

V 2 osrednjih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih so v obdobju 30 dni zdravili s tolvaptanom (n = 216) ali placebom (n = 208) z začetnim odmerkom 15 mg/dan skupno 424 bolnikov z euvolemično ali hipervolemično hiponatriemijo (natrij v serumu < 135 mEq/l) zaradi številnih različnih vzrokov (srčno popuščanje [SP], ciroza jeter, SIADH in drugi vzroki). Odmerek so lahko v 3-dnevnem režimu titriranja zvišali do 30 mg/dan in 60 mg/dan v odvisnosti od odziva. Povprečna koncentracija natrija v serumu ob začetku preskušanja je bila 129 mEq/l (razpon 114 mEq/l -136 mEq/l).

Primarna končna točka preskušanja je bil povprečni dnevni AUC za spremembo natrija v serumu od izhodiščne točke do 4. dneva in od izhodiščne točke do 30. dneva. Tolvaptan se je v obeh obdobjih in obeh študijah izkazal za boljšega od placeba ($p < 0,0001$). Ta učinek so opazili pri vseh bolnikih, v podskupini s hudimi znaki (natrij v serumu: < 130 mEq/l) in blagimi znaki (natrij v serumu: 130 mEq/l do < 135 mEq/l) ter za podskupine z vsemi etiologijami bolezni (npr. SP, ciroza, SIADH/drugo). 7. dan po prekinitvi zdravljenja so se ravni natrija znižale na ravni bolnikov, ki so prejeli placebo.

Po 3 dneh zdravljenja je združena analiza dveh preskušanj razkrila, da je petkrat več bolnikov, ki so prejeli tolvaptan, doseglo normalizacijo koncentracij natrija v serumu v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (49 % v primerjavi z 11 %). Ta učinek se je nadaljeval do 30. dneva, ko je še vedno imelo normalne koncentracije več bolnikov, zdravljenih s tolvaptanom, kot zdravljenih s placebom (60 % v primerjavi s 27 %). Te odzive so opazili pri bolnikih neodvisno od osnovne bolezni. Rezultati stanja zdravja, kot so ga ocenili bolniki sami s vprašalnikom o zdravju SF-12 za mentalno oceno, so pokazali statistično značilno in klinično pomembno izboljšanje zdravljenja s tolvaptanom v primerjavi s placebom.

Podatke o dolgoročni varnosti in učinkovitosti tolvaptana so ocenjevali do 106 tednov v kliničnih preskušanjih pri bolnikih (vse etiologije), ki so pred tem končali enega od osrednjih preskušanj o hiponatriemiji. Skupaj 111 bolnikov je začelo zdravljenje s tolvaptanom v odprtem podaljšanju preskušanja, ne glede na njihovo prejšnjo naključno razvrstitev v skupine. Izboljšanje ravni natrija v serumu so opazili že prvi dan po uporabi, in se je nadaljevalo v ocenjevanju med zdravljenjem do 106. tedna. Po prekinitvi zdravljenja so se koncentracije natrija v serumu znižale na približne vrednosti ob izhodišču, kljub ponovni uvedbi standardne oskrbe.

V pilotnem, randomiziranem (1:1:1), dvojno slepem preskušanju pri 30 bolnikih s hiponatriemijo, sekundarno k SIADH, so ocenjevali farmakodinamiko tolvaptana po enkratnih odmerkih 3,75 mg, 7,5 mg in 15 mg. Rezultati so bili zelo različni, z velikim prekrivanjem med skupinami odmerkov; spremembe niso pomembno korelirale z izpostavljenostjo tolvaptanu. Povprečne najvišje spremembe v serumski koncentraciji natrija so bile najvišje po odmerku 15 mg (7,9 mmol/l), vendar je bila mediana največjih sprememb najvišja pri odmerku 7,5 mg (6,0 mmol/l). Posamezna največja zvečanja vrednosti serumske koncentracije natrija so negativno korelirala s ravnovesjem tekočin; povprečna sprememba v ravnovesju tekočin je pokazala od odmerka odvisno zmanjšanje vrednosti. Povprečna sprememba skupnega volumna urina in hitrosti izločanja urina v primerjavi z izhodiščem je bila 2-krat višja pri odmerku 15 mg v primerjavi z odmerkoma 7,5 mg in 3,75 mg, pri katerih so se pokazali podobni odzivi.

Srčno popuščanje

EVEREST (*Učinkovitost antagonističnega delovanja vazopresina v študiji izida srčne odpovedi z zdravilom Tolvaptan - Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*) je bilo dvojno slepo, kontrolirano klinično preskušanje za pridobitev dolgoročnih rezultatov pri hospitaliziranih bolnikih z napredujočim srčnim popuščanjem in znaki ter simptomi volumske preobremenitve. V dolgoročnem preskušanju za pridobitev rezultatov je skupno 2.072 bolnikov prejelo 30 mg tolvaptana s standardno oskrbo (SO), 2.061 pa jih je s SO prejelo placebo. Primarni cilj študije je bil primerjati učinke tolvaptana + SO s placebom + SO, čas do umrljivosti zaradi vseh vzrokov in čas do prvega pojava kardiovaskularne (KV) umrljivosti ali hospitalizacije zaradi SP. Zdravljenje s tolvaptanom ni imelo ugodnih ali neugodnih statistično značilnih učinkov na splošno preživetje ali kombinirano končno točko KV smrtnosti ali hospitalizacije zaradi SP, in ni prineslo prepričljivih dokazov o klinično pomembnih koristih.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s tolvaptanom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje dilucijske hiponatriemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se tolvaptan hitro absorbira z najvišjimi koncentracijami v plazmi približno 2 uri po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost tolvaptana je približno 56 %. Sočasna uporaba odmerka 60 mg z obrokom z visoko vsebnostjo maščob 1,4-krat poveča največje koncentracije, brez spremembe v AUC in izločanju urina. Po enkratnih peroralnih odmerkih ≥ 300 mg so se najvišje koncentracije v plazmi približale platoju, najverjetneje zaradi nasičenosti absorpcije.

Porazdelitev

Tolvaptan se reverzibilno (98 %) veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Tolvaptan se izčrpno presnavlja v jetrih. Manj kot 1 % snovi se nespremenjene izloča z urinom. Študije *in vitro* kažejo, da lahko tolvaptan ali njegov oksobutirni presnovek zavirata OATP1B1, OAT3, BCRP in OCT1 prenašalce. Dajanje rosuvastatina (substrat OATP1B1) ali furosemda (substrat OAT3) zdravim osebam s povišanimi koncentracijami presnovkov oksobutanojske kisline (zaviralec OATP1B1 in OAT3) v plazmi ni pomembno spremenilo farmakokinetike rosuvastatina ali furosemda. Glejte poglavje 4.5.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja je približno 8 ur, koncentracije tolvaptana v stanju dinamičnega ravnovesja pa so dosežene po prvem odmerku.

Poskusi z radiološko označenim tolvaptanom so pokazali, da je bilo 40 % radioaktivnosti najdene v urinu in 59 % v blatu, medtem ko je nespremenjen tolvaptan predstavljal 32 % radioaktivnosti. Tolvaptan je le manjša sestavina v plazmi (3 %).

Linearnost

Tolvaptan kaže linearno farmakokinetiko za odmerke 7,5 do 60 mg.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starost

Starost nima pomembnega vpliva na očistek tolvaptana.

Okvara jeter

Učinek blage ali zmerne okvare delovanja jeter (razreda A in B po Child-Pughu) na farmakokinetiko tolvaptana je bil raziskan pri 87 bolnikih z boleznijo jeter različnih izvorov. Klinično pomembnih sprememb pri očistku za odmerke od 5 mg do 60 mg niso opazili. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter so na voljo le zelo omejeni podatki (razred C po Child-Pughu).

V farmakokinetični analizi populacije pri bolnikih z edemom jeter je bil AUC tolvaptana pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred 3 po Child-Pughu) 3,1-krat ali in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) 2,3-krat višji kot pri zdravih bolnikih.

Okvara ledvic

V populacijski analizi farmakokinetike prebivalstva pri bolnikih s srčnim popuščanjem pri bolnikih z blago (očistek kreatinina [C_{cr}] 50 ml/min do 80 ml/min) ali zmerno (C_{cr} 20 ml/min do 50 ml/min) okvarjenim delovanjem ledvic ni bilo pomembnih razlik v koncentracijah tolvaptana v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (C_{cr} 80 ml/min do 150 ml/min). Učinkovitost in varnosti tolvaptana pri bolnikih z očistkom kreatinina < 10 ml/min nista bili ovrednoteni in zato nista znani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Teratogenost je bila zaznana pri kuncih, ki so prejeli 1.000 mg/kg/dan (3,9-krat večja izpostavljenost kot pri ljudeh pri odmerku 60 mg na podlagi AUC). Pri kuncih niso opazili teratogenega učinka pri 300 mg/kg/dan (do 1,9-krat večja izpostavljenost kot pri ljudeh pri odmerku 60 mg na podlagi AUC). V perinatalnih in postnatalnih študijah na podganah so opazili zapoznelo osifikacijo in zmanjšano telesno maso mladičev pri visokih odmerkih 1.000 mg/kg/dan. Dve študiji plodnosti pri podganah sta pokazali učinke na starševsko generacijo (zmanjšan vnos hrane in pridobivanje telesne mase, slinjenje), vendar tolvaptan ni vplival na sposobnost razmnoževanja samcev in ni bilo učinkov na zarodke. Pri samicah so v obeh študijah opazili nenormalne estrusne cikle.

Raven brez vidnega neželenega učinka (NOAEL, *no observed adverse effect level*) za učinke na razmnoževanje pri samicah (100 mg/kg/dan) je bila približno 6,7-krat večja kot pri izpostavljenosti pri ljudeh pri odmerku 60 mg na podlagi AUC.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
koruzni škrob
indigotin (E 132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tablete so na voljo v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz PVC/Alu s 7×1 , 10×1 , 28×1 in 30×1 tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1719/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. marec 2023.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete
tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 7,5 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIVI PRETISNI OMOTI S POSAMEZNIMI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete
tolvaptan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tolvaptan Accord 15 mg tablete
tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tolvaptan Accord 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIVI PRETISNI OMOTI S POSAMEZNIMI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

Tolvaptan Accord 15 mg tablete
tolvaptan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tolvaptan Accord 30 mg tablete
tolvaptan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 30 mg tolvaptana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tolvaptan Accord 30 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIVI PRETISNI OMOTI S POSAMEZNIMI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

Tolvaptan Accord 30 mg tablete
tolvaptan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete

Tolvaptan Accord 15 mg tablete

Tolvaptan Accord 30 mg tablete

tolvaptan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tolvaptan Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tolvaptan Accord
3. Kako jemati zdravilo Tolvaptan Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tolvaptan Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tolvaptan Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tolvaptan Accord, ki vsebuje učinkovino tolvaptan, sodi v skupino zdravil, imenovanih antagonisti vazopresina. Vazopresin je hormon, ki preprečuje izgubo vode iz telesa tako, da zmanjša izločanje urina. Antagonist pomeni, da preprečujejo učinek vazopresina na zadrževanje vode. S tem se zmanjša količina vode v telesu zaradi pogostejšega odvajanja urina in posledično zviša raven ali koncentracijo natrija v vaši krvi.

Zdravilo Tolvaptan Accord se uporablja za zdravljenje nizkih ravni natrija v serumu pri odraslih. Zdravnik vam je predpisal to zdravilo, ker imate znižane ravni natrija v krvi kot posledico bolezni, ki se imenuje „sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona“ (SIADH), pri kateri ledvice zadržujejo preveč vode. Zaradi te bolezni lahko pride do neustreznega nastajanja hormona vazopresina, kar povzroči preveliko znižanje ravni natrija v krvi (hiponatriemija). To lahko povzroči težave s koncentracijo in spominom ali ohranjanjem ravnotežja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tolvaptan Accord

Ne jemljite zdravila Tolvaptan Accord

- če ste alergični na tolvaptan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) ali če ste alergični na benzazepin ali derivate benzazepina ali (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopamijev mesilat ali mirtazapin),
- če vaše ledvice ne delajo (ne proizvajajo urina),
- če imate bolezen, zaradi katere se viša raven soli v vaši krvi („hipernatriemija“),
- če imate bolezen, povezano z zelo nizkim volumnom krvi,
- če ne morete zaznati, da ste žejni,
- če ste noseči,
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Tolvaptan Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ne morete spiti dovolj vode ali so vam količino tekočine omejili,
- če imate težave z uriniranjem ali povečano prostato,
- če imate bolezen jeter,
- če ste imeli v preteklosti alergijsko reakcijo na benzazepin, tolvaptan ali druge derivate benzazepina (npr. benazepril, konivaptan, fenoldopamijev mesilat ali mirtazapin), ali na ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate bolezen ledvic, imenovano avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic,
- če imate sladkorno bolezen.

Pitje zadostne količine vode

Zdravilo Tolvaptan Accord povzroči izgubo vode, saj zveča izločanje urina. Ta izguba vode lahko povzroči neželene učinke, kot so suha usta in žeja ali resne neželene učinke, kot so težave z ledvicami (glejte poglavje 4). Pomembno je, da imate dostop do vode in da ste sposobni spiti zadostne količine vode, ko začutite žejo.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Tolvaptan Accord ni primerno za otroke ali mladostnike (stare manj kot 18 let).

Druga zdravila in zdravilo Tolvaptan Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi vsa zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Naslednja zdravila lahko povečajo učinek tega zdravila:

- ketokonazol (proti glivičnim okužbam),
- makrolidni antibiotiki,
- diltiazem (zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolečine v prsih),
- druga zdravila, ki povečujejo koncentracijo soli v krvi ali ki vsebujejo velike količine soli.

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek tega zdravila:

- barbiturati (uporabljajo se za zdravljenje epilepsije/napadov in nekaterih motenj spanja),
- rifampicin (proti tuberkulozi),
- šentjanževka, zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije.

To zdravilo lahko poveča učinek naslednjih zdravil:

- digoksina (uporablja se za zdravljenje nepravilnosti srčnega utripa in srčnega popuščanja),
- dabigatran eteksilata (uporablja se za redčenje krvi),
- metformina (uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni),
- sulfasalazina (uporablja se za zdravljenje vnetne bolezni črevesja ali revmatoidnega artritisa).

To zdravilo lahko zmanjša učinek naslednjih zdravil:

- desmopresina (uporablja se za zvišanje ravni faktorjev strjevanja krvi).

Kljub temu lahko morda uporabljate ta zdravila skupaj z zdravilom Tolvaptan Accord. Vaš zdravnik se bo odločil, kaj je za vas najboljše.

Zdravilo Tolvaptan Accord skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila Tolvaptan Accord se izogibajte pitju soka grenivke.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Tega zdravila **ne jemljite**, če ste noseči ali dojite.

Med uporabo tega zdravila je treba uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Tolvaptan Accord vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko občasno povzroči občutek omotičnosti ali šibkosti, lahko pa za kratek čas tudi omedlite.

Zdravilo Tolvaptan Accord vsebuje laktozo.

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Tolvaptan Accord

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Zdravljenje z zdravilom Tolvaptan Accord se začne v bolnici.
- Pri zdravljenju nizke ravni natrija (hiponatriemija) bo zdravnik začel z odmerkom 15 mg in ga bo nato lahko povečal do največ 60 mg za doseg želene ravni natrija v serumu. Za spremljanje učinkov zdravila Tolvaptan Accord bo zdravnik opravljal redne krvne teste. Za doseganje želene ravni natrija v serumu vam lahko zdravnik v nekaterih primerih da nižji odmerek 7,5 mg.
- Tableto pogoltnite celo z vodo in je ne žvečite.
- Tablete vzemite enkrat na dan, najbolje zjutraj, s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tolvaptan Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot je predpisan odmerek, **spijte veliko količino vode in takoj pojdite k svojemu zdravniku ali v lokalno bolnišnico**. Ne pozabite vzeti s seboj škatle zdravil, da bo jasno, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tolvaptan Accord

Če ste pozabili vzeti zdravilo in se spomnite še istega dne, morate vzeti enak odmerek takoj, ko se to spomnite. Če en dan ne vzamete tablete, vzemite naslednji dan običajni odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tolvaptan Accord

Če prenehate jemati zdravilo Tolvaptan Accord, lahko to povzroči ponovno znižanje ravni natrija. Zdravilo Tolvaptan Accord prenehajte jemati le, če opazite neželene učinke, zaradi katerih potrebujete nujno medicinsko pomoč (glejte poglavje 4) ali če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite kateri koli neželeni učinek v nadaljevanju, morda potrebujete nujno zdravniško pomoč. Takoj prenehajte jemati zdravilo Tolvaptan Accord in pojdite k svojemu zdravniku ali v najbližjo bolnišnico, če:

- težko odvajate vodo,
- se pojavi oteklost obraza, ustnic ali jezika, srbenje, splošni izpuščaj ali hudo sopenje ali kratka sapa (simptomi alergijske reakcije).

Če se pojavijo simptomi, kot so utrujenost, izguba apetita, nelagodje v zgornjem desnem predelu trebuha, temen urin ali zlatenica (porumenelost kože ali oči), se posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- siljenje na bruhanje,
- žeja,
- hitro zvišanje ravni natrija.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- pretirano pitje vode,
- izguba vode,
- visoke ravni natrija, kalija, kreatinina, sečne kisline in sladkorja v krvi,
- znižanje ravni sladkorja v krvi,
- zmanjšan apetit,
- omedlevica,
- glavobol,
- omotičnost,
- nizek krvni tlak ob vstajanju,
- zaprtost,
- driska,
- suha usta,
- krvavenje kože v obliki zaplat,
- srbenje,
- večja potreba po odvajanju urina ali bolj pogostemu uriniranju,
- utrujenost, splošna oslabeledost,
- zvišana telesna temperatura,
- splošno slabo počutje,
- kri v urinu,
- zvišane ravni jetrnih encimov v krvi,
- zvišana koncentracija kreatinina v krvi.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- spremenjen občutek za okus,
- težave z ledvicami.

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijske reakcije (glejte zgoraj),
- težave z jetri,
- akutna odpoved jeter (ALF – ang. acute liver failure),
- zvišane ravni jetrnih encimov.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tolvaptan Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na vsakem pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tolvaptan Accord

- Učinkovina je tolvaptan.
Ena tableta zdravila Tolvaptan Accord 7,5 mg vsebuje 7,5 mg tolvaptana.
Ena tableta zdravila Tolvaptan Accord 15 mg vsebuje 15 mg tolvaptana.
Ena tableta zdravila Tolvaptan Accord 30 mg vsebuje 30 mg tolvaptana.
- Pomožne snovi so laktoza monohidrat, koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat, premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza, indigotin (E 132).

Izgled zdravila Tolvaptan Accord in vsebina pakiranja

Zdravilo Tolvaptan Accord 7,5 mg: svetlomodre do modre, okrogle, bikonveksne tablete brez filmske obloge z vtisnjenim napisom »MT« na eni in »18« na drugi strani tablete, dimenzije premera približno 5,0 mm.

Zdravilo Tolvaptan Accord 15 mg: svetlomodre do modre, trikotne, bikonveksne tablete brez filmske obloge z vtisnjenim napisom »MT« na eni in »7« na drugi strani tablete, dimenzije stranic približno 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Zdravilo Tolvaptan Accord 30 mg: svetlomodre do modre, okrogle, bikonveksne tablete brez filmske obloge z vtisnjenim napisom »MT« na eni in »8« na drugi strani tablete, dimenzije premera približno 8,1 mm.

Tolvaptan Accord 7,5 mg tablete so na voljo kot 7 × 1, 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1 tableta v deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki iz PVC/Alu v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.