

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter

En tablett innehåller 7,5 mg tolvaptan.

Hjälpämne med känd effekt

17,5 mg laktos (som monohydrat) per tablett

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter

En tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

Hjälpämne med känd effekt

35 mg laktos (som monohydrat) per tablett

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter

En tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

Hjälpämne med känd effekt

70 mg laktos (som monohydrat) per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter

Ljusblå till blå, runda, bikonvexa, odragerade tabletter präglade med "MT" på ena sidan och "18" på andra sidan med det ungefärliga måttet 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter

Ljusblå till blå, triangelformade, bikonvexa, odragerade tabletter präglade med "MT" på ena sidan och "7" på andra sidan med de ungefärliga måtten 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter

Ljusblå till blå, runda, bikonvexa, odragerade tabletter präglade med "MT" på ena sidan och "8" på andra sidan med det ungefärliga måttet 8,1 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tolvaptan är avsett för behandling av vuxna med hyponatremi sekundärt till SIADH (inadekvat ADH-sekretion).

4.2 Dosering och administreringsätt

På grund av behovet av en dositeringsfas med noggrann övervakning av serumnatrium- och volymstatus (se avsnitt 4.4) ska behandling med tolvaptan inledas på sjukhus.

Dosering

Behandling med tolvaptan ska inledas med en dos på 15 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till högst 60 mg en gång dagligen om patienten tolererar det för att uppnå önskad nivå av serumnatrium.

Dosen 7,5 mg ska övervägas till patienter med risk för en alltför snabb korrigering av natriumnivån, t.ex. vid tumörsjukdom, mycket låga utgångskoncentrationer av serumnatrium, behandling med diuretika eller tillskott av natrium (se avsnitt 4.4).

Under titrering ska patienterna monitoreras avseende serumnatrium- och volymstatus (se avsnitt 4.4). Om förbättringarna av natriumnivåerna i serum är otillräckliga ska andra behandlingsalternativ beaktas, antingen i stället för eller som tillägg till tolvaptan. Användning av tolvaptan i kombination med andra alternativ kan öka risken för alltför snabb korrigering av serumnatrium (se avsnitt 4.4 och 4.5). För patienter med en tillräcklig ökning av serumnatrium ska den underliggande sjukdomen och natriumnivåerna i serum övervakas regelbundet för utvärdering av ytterligare behov av behandling med tolvaptan. Vid hyponatremi bestäms behandlingens längd av den underliggande sjukdomen och dess behandling. Behandling med tolvaptan förväntas pågå tills den underliggande sjukdomen behandlats adekvat eller tills hyponatremi inte längre är ett kliniskt problem. Tolvaptan ska inte tas i samband med grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Tolvaptan är kontraindicerat till patienter med anuri (se avsnitt 4.3).

Tolvaptan har inte studerats på patienter med svår njursvikt. Effekten och säkerheten i denna grupp är inte väl fastställd.

Baserat på tillgängliga data behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen information om patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). För dessa patienter måste doseringen hanteras med försiktighet och elektrolyter och volymstatus ska övervakas (se avsnitt 4.4). Det behövs ingen dosjustering till patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B).

Äldre

Det behövs ingen dosjustering till äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för tolvaptan för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

Tolvaptan rekommenderas inte till den pediatrika åldersgruppen.

Administreringssätt

Oral användning.

Administrering bör helst ske på morgonen utan hänsyn till måltider. Tabletterna ska sväljas hela med ett glas vatten. De får inte tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot benzazepin eller benzazepinderivat (se avsnitt 4.4)
- Anuri

- Minskad vätskevolym
- Hypovolemisk hyponatremi
- Hypernatremi
- Patienter som inte kan känna törst
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Akut behov av att höja natriumnivån i serum

Tolvaptan har inte studerats i situationer där det finns ett akut behov av att höja natriumnivån i serum. För sådana patienter ska alternativ behandling övervägas.

Tillgång till vatten

Tolvaptan kan ge upphov till biverkningar som är relaterade till vätskebrist, t.ex. törst, muntorrhet och dehydrering (se avsnitt 4.8). Därför måste patienterna ha tillgång till vatten och kunna dricka tillräckliga mängder vatten. Om patienter med vätskerestriktioner behandlas med tolvaptan ska extra försiktighet iakttas för att säkerställa att patienterna inte blir alltför dehydrerade.

Dehydrering

Volymstatus ska övervakas hos patienter som tar tolvaptan eftersom behandling med tolvaptan kan leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Om dehydrering blir uppenbar ska lämpliga åtgärder vidtas vilka kan innefatta behovet av att avbryta eller minska dosen av tolvaptan och att öka vätskeintaget.

Hinder för urinavflöde

Urinproduktionen måste säkras. Patienter med partiell obstruktion av urinflödet, till exempel patienter med prostataförstoring eller nedsatt urineringsförmåga löper ökad risk för att utveckla akut urinretention.

Vätske- och elektrolytbalans

Vätske- och elektrolytstatus ska övervakas för alla patienter och speciellt för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Administrering av tolvaptan kan orsaka alltför snabba höjningar av serumnatrium (≥ 12 mmol/l per 24 timmar, se nedan). Därför ska övervakning av serumnatrium för alla patienter inledas senast 4 till 6 timmar efter behandlingens inledning. Under de första 1 till 2 dagarna och tills tolvaptandosen är stabiliserad ska serumnatrium- och volymstatus kontrolleras minst var sjätte timme.

Alltför snabb korrigering av serumnatrium

Patienter med mycket låga utgångskoncentrationer av serumnatrium kan löpa större risk för en alltför snabb korrigering av serumnatrium.

En alltför snabb korrigering av hyponatremi (ökning ≥ 12 mmol/liter/24 timmar) kan orsaka osmotisk demyelinisering vilket leder till dysartri, mutism, dysfagi, letargi, affektiva förändringar, spastisk tetrapares, krampanfall, koma eller död. Efter behandlingens inledning ska därför patienter övervakas noga avseende serumnatrium- och volymstatus (se ovan).

För att minimera risken för en alltför snabb korrigering av hyponatremi bör ökningen av serumnatrium vara mindre än 10 mmol/liter/24 timmar till 12 mmol/liter/24 timmar och mindre än

18 mmol/liter/48 timmar. Därför gäller fler säkerhetsgränser under den tidiga behandlingsfasen.

Om natriumkorrigeringen överskrider 6 mmol/l under de första 6 administreringstimmarerna respektive 8 mmol/l under de första 6 till 12 timmarna, bör man beakta risken för att korrigeringen av serumnatrium kan vara alltför snabb. Dessa patienter bör övervakas mer frekvent avseende deras

serumnatrium och administrering av hypoton vätska rekommenderas. Om serumnatrium ökar ≥ 12 mmol/l inom 24 timmar eller ≥ 18 mmol/l inom 48 timmar ska tolvaptanbehandlingen avbrytas tillfälligt eller permanent följt av administrering av hypoton vätska. När det gäller patienter som löper högre risk för demyeliniseringssyndrom, t.ex. patienter med hypoxi, alkoholism eller undernäring, kan den lämpliga hastigheten för natriumkorrigering vara lägre än för patienter utan riskfaktorer. Dessa patienter bör behandlas med stor försiktighet.

Patienter som fått annan behandling för hyponatremi eller läkemedel som ökar koncentrationerna av serumnatrium (se avsnitt 4.5) innan behandlingen med tolvaptan inleds ska behandlas med stor försiktighet. Dessa patienter kan löpa en högre risk för att utveckla en snabb korrigering av serumnatrium under de första 1 till 2 dagarnas behandling på grund av möjliga additiva effekter. Samtidig administrering av tolvaptan och andra behandlingar för hyponatremi, och läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium, rekommenderas inte under inledande behandling eller för andra patienter med mycket låga koncentrationer av serumnatrium vid baslinje (se avsnitt 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetespatienter med en förhöjd glukoskoncentration (t.ex. överstigande 300 mg/dl) kan ha pseudohyponatremi. Detta tillstånd bör uteslutas före och under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan ge upphov till hyperglykemi (se avsnitt 4.8). Därför bör diabetespatienter som behandlas med tolvaptan hanteras med försiktighet. Detta gäller särskilt patienter med otillräckligt kontrollerad typ II-diabetes.

Idiosynkratisk levertoxicitet

Leverskada som inducerats av tolvaptan har observerats i kliniska prövningar där man undersökte en annan indikation (autosomt dominant polycystisk njursjukdom [ADPKD]) med långvarig användning av tolvaptan vid högre doser än för den godkända indikationen (se avsnitt 4.8).

Erfarenheterna av tolvaptan vid ADPKD efter marknadsgodkännandet inkluderar rapporter om akut leversvikt som krävt levertransplantation (se avsnitt 4.8).

I dessa kliniska prövningar observerades kliniskt signifikanta höjningar (större än $3 \times$ den övre normalgränsen, *Upper Limit of Normal* [ULN]) av alaninaminotransferas (ALAT) i serum, tillsammans med kliniskt signifikanta höjningar (större än $2 \times$ ULN) av totalt bilirubin i serum hos 3 patienter som behandlades med tolvaptan. Dessutom observerades en ökad incidens av signifikanta förhöjningar av ALAT hos patienter som behandlades med tolvaptan (4,4 % [42/958]) jämfört med patienter som fick placebo (1,0 % [5/484]). Förhöjning ($> 3 \times$ ULN) av aspartataminotransferas (ASAT) i serum sågs hos 3,1 % (30/958) av patienterna på tolvaptan och hos 0,8 % (4/484) av patienterna på placebo. De flesta av de avvikande leverenzymvärdena observerades under de första 18 månadernas behandling. Förhöjningarna förbättrades gradvis när tolvaptan hade satts ut. Dessa fynd kan tyda på att tolvaptan har potentialen att orsaka irreversibel och potentiellt dödlig leverskada.

I en säkerhetsstudie av tolvaptan vid hyponatremi sekundärt till SIADH, genomförd efter läkemedlets godkännande, iaktogs flera fall av leversjukdomar och förhöjda aminotransferaser (se avsnitt 4.8).

Leverfunktionstester ska utföras omgående på patienter som tar tolvaptan och rapporterar symtom som skulle kunna tyda på leverskada, inklusive trötthet, anorexi, besvär i övre högra delen av buken, mörk urin eller gulsot. Om leverskada misstänks ska tolvaptan omgående sättas ut, lämplig behandling ska sättas in och undersökningar ska utföras för att fastställa den troliga orsaken. Tolvaptan får inte sättas in på nytt till patienter såvida man inte kan fastställa att orsaken till den observerade leverskadan inte har något samband med behandlingen med tolvaptan.

Anafylaxi

Efter godkännandet för försäljning har anafylaxi (inklusive anafylaktisk chock och generaliserat utslag) rapporterats vid enstaka tillfällen efter administrering av tolvaptan. Patienterna måste

monitoreras noggrant under behandlingen. Patienter med kända överkänslighetsreaktioner mot benzazepin eller benzazepinderivat (t.ex. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) kan löpa risk för överkänslighetsreaktioner mot tolvaptan (se avsnitt 4.3).

Om en anafylaktisk reaktion eller andra allvarliga allergiska reaktioner uppkommer, måste administreringen av tolvaptan upphöra omedelbart och lämplig behandling sättas in. Eftersom överkänslighet är en kontraindikation (se avsnitt 4.3) får behandling aldrig sättas in igen efter en anafylaktisk reaktion eller andra allvarliga allergiska reaktioner.

Laktos

Tolvaptan innehåller laktos som hjälpämne. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering med andra behandlingar för hyponatremi och läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium

Det saknas erfarenhet från kontrollerade kliniska prövningar av samtidig användning av tolvaptan och andra behandlingar för hyponatremi, t.ex. hyperton natriumkloridlösning, orala natriumformuleringar och läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium. Läkemedel med högt natriuminnehåll, t.ex. smärtstillande bruspreparat och vissa natriuminnehållande behandlingar för dyspepsi kan också öka koncentrationen av serumnatrium. Samtidig användning av tolvaptan och andra behandlingar för hyponatremi eller andra läkemedel som ökar koncentrationen av serumnatrium kan leda till en högre risk för att utveckla en snabb korrigerings av serumnatrium (se avsnitt 4.4) och rekommenderas därför inte under inledande behandling eller för andra patienter med mycket låga koncentrationer av serumnatrium vid baslinje där snabb korrigerings kan innebära en risk för osmotisk demyelinisering (se avsnitt 4.4).

Effekt av andra läkemedel på farmakokinetiken för tolvaptan

CYP3A4-hämmare

Plasmakoncentrationerna av tolvaptan har ökat med upp till 5,4-faldig AUC (area under time-concentration curve) efter administreringen av starka CYP3A4-hämmare. Försiktighet bör iakttas vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, makrolidantibiotika, diltiazem) och tolvaptan (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av grapefruktjuice och tolvaptan ledde till en 1,8-faldig ökning av exponeringen för tolvaptan. Patienter som tar tolvaptan bör undvika att dricka grapefruktjuice.

CYP3A4-inducerare

Plasmakoncentrationer av tolvaptan har sjunkit med upp till 87 % (AUC) efter administrering av CYP3A4-inducerare. Försiktighet ska iakttas när CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, barbiturater) administreras samtidigt som tolvaptan.

Effekt av tolvaptan på farmakokinetiken för andra läkemedel

CYP3A4-substrat

Hos friska försökspersoner hade tolvaptan, ett CYP3A4-substrat, ingen effekt på plasmakoncentrationerna av vissa andra CYP3A4-substrat (t.ex. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan orsakade en 1,3-faldig till 1,5-faldig höjning av plasmanivåerna för lovastatin. Även om denna höjning saknar klinisk relevans indikerar den att tolvaptan potentiellt kan öka exponeringen för CYP3A4-substrat.

Transportsubstrat

P-glykoproteinsubstrat

In vitro-studier indikerar att tolvaptan är ett substrat och en kompetitiv hämmare av P-glykoprotein (P-gp). Digoxinkoncentrationerna vid *steady state* blev förhöjda (1,3 gånger maximal observerad plasmakoncentration [$C_{\max}$] och 1,2 gånger area under kurvan för plasmakoncentration–tid under doseringsintervallet [AUC_{τ}]) vid samtidig administrering av flera doser tolvaptan à 60 mg en gång dagligen. Patienter som får digoxin eller andra P-gp-substrat med smal terapeutisk bredd (t.ex. dabigatranetexilat) måste därför behandlas med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter när de får behandling med tolvaptan.

BCRP och OCT1

Samtidig administrering av tolvaptan (90 mg) och BCRP-substratet rosuvastatin (5 mg) medförde en ökning av $C_{\max}$ och AUC_t för rosuvastatin med 54 % respektive 69 %. Om substrat av BCRP (t.ex. sulfasalazin) administreras samtidigt som tolvaptan, måste patienterna behandlas med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter av dessa läkemedel.

Om substrat av OCT1 (t.ex. metformin) administreras samtidigt som tolvaptan, måste patienterna behandlas med försiktighet och utvärderas avseende alltför kraftiga effekter av dessa läkemedel.

Diuretika

Det verkar inte finnas någon synergistisk eller additiv effekt av samtidig användning av tolvaptan och loop- och tiaziddiuretika, men varje läkemedelsklass har dock potentialen att leda till svår dehydrering, vilket utgör en riskfaktor för njurdysfunktion. Om dehydrering eller njurdysfunktion blir uppenbar ska lämpliga åtgärder vidtas vilka kan innefatta behovet av att avbryta eller minska doserna av tolvaptan och/eller diuretika, öka vätskeintaget samt utvärdera och åtgärda andra potentiella orsaker till njurdysfunktion eller dehydrering.

Samtidig administrering med vasopressinanaloga läkemedel

Förutom dess renala vattendrivande effekt, kan tolvaptan blockera vaskulära vasopressin-V2-receptorer som ingår i frisättningen av koagulationsfaktorer (t.ex. von Willebrand-faktor) från endotelceller. Därför kan effekten av vasopressinanaloga läkemedel, t.ex. desmopressin, försvagas hos patienter som använder sådana läkemedel för att förhindra eller kontrollera blödning vid samtidig administrering med tolvaptan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tolvaptan i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Tolvaptan är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med tolvaptan.

Amning

Det är okänt om tolvaptan utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att tolvaptan utsöndras i bröstmjolk (ytterligare information finns i avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Tolvaptan är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tolvaptan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförandet av fordon eller användning av maskiner bör emellertid beaktas att yrsel, asteni eller synkope kan förekomma tillfälligt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen för tolvaptan vid behandling av SIADH grundas på en databas för kliniska prövningar med 3 294 tolvaptanbehandlade patienter och överensstämmer med farmakologin för den aktiva substansen. De farmakodynamiskt förutsebara och oftast rapporterade biverkningarna är törst, muntorrhet och pollakisuri vilka förekommer hos cirka 18 %, 9 % och 6 % av patienterna.

Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna från kliniska prövningar motsvarar mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvensen av biverkningar som rapporterats vid användning efter marknadsintroduktion kan inte fastställas eftersom de baseras på spontana rapporter. Följaktligen klassificeras frekvensen av dessa biverkningar som "ingen känd frekvens".

Organsystem	Frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				anafylaktisk chock, generaliserat utslag
Metabolism och nutrition		polydipsi, dehydrering, hyperkalemi, hyperglykemi, hypoglykemi ¹ , hypernatremi ¹ , hyperurikemi ¹ , minskad aptit		
Centrala och perifera nervsystemet		synkope ¹ , huvudvärk ¹ , yrsel ¹	dysgeusi	
Blodkärl		ortostatisk hypotoni		
Magtarmkanalen	illamående	förstopning, diarré ¹ , muntorrhet		
Hud och subkutan vävnad		ekkymos, pruritus	kliande utslag ¹	
Njurar och urinvägar		pollakisuri, polyuri	nedsatt njurfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	törst	asteni, pyrexia, sjukdomskänsla ¹		
Lever och gallvägar				leversjukdomar ² , akut leversvikt ³

Organsystem	Frekvens			
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Undersökningar		hematuri ¹ , förhöjt alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4) ¹ , förhöjt aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4) ¹ , förhöjd nivå av blodkreatinin	ökat bilirubin (se avsnitt 4.4) ¹	förhöjda aminotransferaser ²
Kirurgiska och medicinska åtgärder	snabb korrigering av hyponatremi, vilket ibland leder till neurologiska symtom			

¹ har iakttagits i kliniska prövningar där man undersökt andra indikationer

² i en säkerhetsstudie av hyponatremi sekundär till SIADH som utförts efter läkemedlets godkännande

³ observerat efter marknadsgodkännandet för tolvaptan vid ADPKD. Levertransplantation krävdes.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Snabb korrigering av hyponatremi

I en säkerhetsstudie av tolvaptan vid hyponatremi sekundär till SIADH, utförd efter läkemedlets godkännande, med en hög andel tumörpatienter (främst med småcelligt lungkarcinom), befanns förekomsten av snabb korrigering av hyponatremi vara högre än i kliniska prövningar, hos patienter med lågt serumnatrium vid baslinjen lika väl som hos patienter som samtidigt medicinerade med diuretika och/eller natriumkloridlösning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Engångsdoser på upp till 480 mg och upprepade doser på upp till 300 mg per dag under 5 dagar har tolererats väl i kliniska prövningar på friska försökspersoner. Det finns ingen specifik antidot för tolvaptanförgiftning. Tecknen och symtomen på en akut överdos kan förväntas vara identiska med tecknen på alltför kraftig farmakologisk effekt: en ökning av koncentrationen av serumnatrium, polyuri, törst och dehydrering/hypovolemi (ymnig och långvarig vattendrivande verkan).

För patienter med misstänkt tolvaptanöverdos rekommenderas bedömning av vitala tecken, elektrolytkoncentrationer, EKG och vätskestatus. Lämplig ersättning av vatten och/eller elektrolyter måste fortsätta tills aquaresis avtar. Dialys är eventuellt inte effektivt när det gäller att avlägsna tolvaptan på grund av dess höga bindningsaffinitet för humant plasmaprotein (> 98 %).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diuretikum, vasopressinantagonister, ATC-kod C03XA01

Verkningsmekanism

Tolvaptan är en selektiv vasopressin-V2-receptorantagonist som specifikt blockerar bindningen av arginin-vasopressin (AVP) vid V2-receptorn i nefronets distala delar. Tolvaptans affinitet för den humana V2-receptorn är 1,8 gånger den för kroppseget AVP.

Hos friska vuxna framkallade oral administrering av doser på 7,5 till 120 mg tolvaptan en ökning av urinutsöndringshastigheten inom 2 timmar efter dosering. Efter orala engångsdoser på 7,5 till 60 mg visade dygnsurinens volym en dosberoende ökning med dygnsvolymen på mellan 3 och 9 liter. Vid samtliga doser återgick urinutsöndringshastigheterna till baslinjenivåer efter 24 timmar. Efter enkeldoser på 60 mg till 480 mg, utsöndrades ett genomsnitt på ca 7 liter under 0 till 12 timmar, oberoende av dos. Markant högre doser av tolvaptan producerar mer ihållande behandlingssvar utan att påverka utsöndringens storlek, eftersom aktiva koncentrationer av tolvaptan föreligger under längre tidsperioder.

Klinisk effekt och säkerhet

Hyponatremi

I 2 pivotala, dubbelblinda, placebokontrollerade, kliniska prövningar behandlades totalt 424 patienter med euvolemisk eller hypervolemisk hyponatremi (serumnatrium < 135 mEq/l) på grund av olika underliggande orsaker (hjärtsvikt, levercirros, SIADH och andra) under 30 dagar med tolvaptan (n = 216) eller placebo (n = 208) med en inledande dos på 15 mg/dag. Dosen kunde ökas till 30 och 60 mg/dag, beroende på behandlingssvar, enligt ett 3 dagars titreringschema. Genomsnittlig natriumkoncentration i serum vid inträdet i prövningen var 129 mEq/l (intervall 114 till 136 mEq/l).

Det primära effektmåttet för dessa prövningar var genomsnittlig daglig AUC för förändring av serumnatrium från baslinjen till dag 4 och från baslinjen till dag 30. Tolvaptan var överlägset placebo ($p < 0,0001$) för båda perioderna i båda studierna. Denna effekt sågs hos samtliga patienter, i delgruppen med svår hyponatremi (serumnatrium: < 130 mEq/l) och i delgruppen med lindrig hyponatremi (serumnatrium: 130 till < 135 mEq/l) och för samtliga sjukdomsetiologiska delgrupper (t.ex. hjärtsvikt, cirros, SIADH/annat). Vid 7 dagar efter det att behandlingen avbrutits sjönk natriumvärdena till samma nivåer som för patienter som fått placebo.

Efter 3 dagars behandling visade den sammanlagda analysen av de två prövningarna att fem gånger fler tolvaptanbehandlade patienter än placebopatients uppnått normaliserade natriumkoncentrationer i serum (49 % mot 11 %). Denna effekt fortsatte och dag 30 hade fler tolvaptanpatienter än placebopatients fortfarande normala koncentrationer (60 % mot 27 %). Detta behandlingssvar sågs hos patienter oberoende av den underliggande sjukdomen. Resultaten av egenbedömt hälsotillstånd med användning av SF-12 Health Survey för psykiska poäng visade statistiskt signifikanta och kliniskt relevanta förbättringar för tolvaptanbehandling jämfört med placebo.

Data om den långsiktiga säkerheten och effekten för tolvaptan bedömdes i upp till 106 veckor i en klinisk prövning på patienter (oavsett etiologi) som tidigare hade slutfört en av de pivotala hyponatremiprövningarna. Totalt 111 patienter påbörjade tolvaptanbehandling i en öppen förlängning av prövningen, oavsett deras tidigare randomisering. Förbättrade serumnatriumnivåer observerades så tidigt som den första dagen efter dosering och fortsatte vid bedömningar under behandlingen fram till vecka 106. När behandlingen avslutats sjönk natriumkoncentrationerna i serum till ungefärliga baslinjevärden, trots återinsättning av standardbehandling.

I en randomiserad (1:1:1), dubbelblind pilotprövning, som omfattade 30 patienter med hyponatremi sekundärt till SIADH, bedömdes tolvaptans farmakodynamik efter enkeldoser på 3,75 mg; 7,5 mg och

15 mg. Resultaten uppvisade stor spridning med en hög grad av överlappning mellan dosgrupperna. Förändringarna hade ingen signifikant korrelation med exponeringen för tolvaptan. Medelvärde av de maximala förändringarna av serumnatrium var som högst efter dosering av 15 mg (7,9 mmol/l) medan medianvärdet bland de maximala förändringarna var som högst efter dosering av 7,5 mg (6,0 mmol/l). Individuella värden för den maximala ökningen av serumnatrium hade en negativ korrelation till vätskebalansen, medan den genomsnittliga förändringen av vätskebalansen uppvisade en dosberoende minskning. Den genomsnittliga förändringen av ackumulerad urinvolym och av urinutsöndringshastigheter var dubbelt så höga för dosen på 15 mg jämfört med doserna på 7,5 mg och 3,75 mg, vilka uppvisade likvärdig respons.

Hjärtsvikt

EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan [Effekten av vasopressinantagonism vid en studie av hjärtviktsutfall med tolvaptan]) var en dubbelblind, kontrollerad klinisk prövning avseende långsiktigt resultat på slutenvårdspatienter med förvärrad hjärtsvikt och tecken och symtom på volymöverbelastning. I prövningen för långsiktiga resultat fick totalt 2 072 patienter 30 mg tolvaptan tillsammans med standardbehandling (standard of care) och 2 061 fick placebo tillsammans med standardbehandling. Det primära målet för prövningen var att jämföra effekterna av tolvaptan + standardbehandling med placebo + standardbehandling på tiden till dödsfall oavsett orsak och på tiden fram till första förekomsten av kardiovaskulärt dödsfall eller slutenvård för hjärtsvikt. Tolvaptanbehandling hade ingen statistiskt signifikant effekt, vare sig gynnsam eller ogynnsam, på totalöverlevnaden eller det kombinerade resultatmåttet för kardiovaskulär mortalitet eller slutenvård för hjärtsvikt och gav ingen övertygande evidens för kliniskt relevant nytta.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för tolvaptan för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hyponatremi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas tolvaptan snabbt med maximala koncentrationer i plasma cirka 2 timmar efter dosering. Den absoluta biotillgängligheten för tolvaptan är ca 56 %. Administrering av en dos på 60 mg tillsammans med en fettrik måltid ökar de maximala koncentrationerna med faktorn 1,4 utan förändring av AUC och med oförändrad urinproduktion. Efter orala engångsdoser på ≥ 300 mg förefaller maximala koncentrationerna i plasma stagnera, möjligen på grund av mättad absorption.

Distribution

Tolvaptan binds reversibelt (98 %) till plasmaproteiner.

Metabolism

Tolvaptan metaboliseras i stor omfattning av levern. Mindre än 1 % av intakt aktiv substans utsöndras oförändrad i urinen.

In vitro-studier indikerar att tolvaptan eller dess oxo-smörsyrametabolit kan ha potentialen att hämma transportörerna OATP1B1, OAT3, BCRP och OCT1. Administrering av rosuvastatin (OATP1B1-substrat) eller furosemid (OAT3-substrat) till friska försökspersoner med förhöjda plasmakoncentrationer av oxo-smörsyrametabolit (hämmare av OATP1B1 och OAT3) medförde ingen betydande förändring av farmakokinetiken för rosuvastatin eller furosemid. Se avsnitt 4.5.

Eliminering

Den terminala elimineringshalveringstiden är ca 8 timmar, och steady state-koncentrationer av tolvaptan erhålls efter den första dosen.

Försök med radioaktivt märkt tolvaptan visade att 40 % av radioaktiviteten återfanns i urinen och 59 % återfanns i faeces där oförändrat tolvaptan stod för 32 % av radioaktiviteten. Tolvaptan är endast en mindre komponent i plasma (3 %).

Linjäritet

Tolvaptan har linjär farmakokinetik för doser på 7,5 till 60 mg.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Ålder

Clearance av tolvaptan påverkas inte signifikant av ålder.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) på farmakokinetiken för tolvaptan undersöktes hos 87 patienter med leversjukdom av olika orsaker. Inga kliniskt signifikanta förändringar har setts i clearance för doser från 5 till 60 mg. Endast mycket begränsad information är tillgänglig för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

I en analys av populationsfarmakokinetik för patienter med leverödem var AUC av tolvaptan för patienter med allvarligt (Child-Pugh klass C) och lindrigt eller måttligt (Child-Pugh klass A och B) nedsatt njurfunktion 3,1 respektive 2,3 gånger högre än hos friska personer.

Nedsatt njurfunktion

I en analys av populationsfarmakokinetik för patienter med hjärtsvikt var tolvaptankoncentrationerna för patienter med lindrigt (kreatininclearance [C_{cr}] 50 till 80 ml/min) eller måttligt (C_{cr} 20 till 50 ml/min) nedsatt njurfunktion inte signifikant annorlunda än tolvaptankoncentrationer hos patienter med normal njurfunktion (C_{cr} 80 till 150 ml/min). Effekten och säkerheten för tolvaptan för patienter med kreatininclearance < 10 ml/min har inte utvärderats och är därför okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Teratogenicitet observerades hos kaniner som fick 1 000 mg/kg/dag (3,9 gånger exponeringen från 60 mg-dosen till människa på en AUC-basis). Inga teratogena effekter sågs hos kaniner vid 300 mg/kg/dag (upp till 1,9 gånger exponeringen hos människa med dosen 60 mg, baserat på AUC). I en peri- och postnatal studie på råttor sågs försenad benbildning och minskad kroppsvikt hos avkomman med den höga dosen på 1 000 mg/kg/dag.

Två fertilitetsstudier på råttor visade effekter på föräldragenerationen (minskad födokonsumtion och kroppsviktsökning, salivation), men tolvaptan påverkade inte reproduktionsprestandan hos hanar och inga effekter sågs på fostren. Hos honor sågs onormala brunstcykler i båda studierna.

Nivån utan observerade skadliga effekter (NOAEL) avseende påverkan på reproduktionen hos honor (100 mg/kg/dag) var ca 6,7 gånger exponeringen från dosen 60 mg till människa, baserat på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa

Majsstärkelse
Indigokarmin aluminiumlack (E 132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletter tillhandahålls som 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tabletter i perforerat endosblister av PP/Al.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1719/001-012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter
tolvaptan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 7,5 mg tolvaptan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett

7x1 tablett
10x1 tablett
28x1 tablett
30 × 1 tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER OCH PERFORERAT ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter
tolvaptan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter
tolvaptan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 15 mg tolvaptan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett

7×1 tablett
10×1 tablett
28×1 tablett
30×1 tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tolvaptan Accord 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter
tolvaptan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter
tolvaptan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 30 mg tolvaptan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Tablett

7×1 tablett
10×1 tablett
28×1 tablett
30×1 tablett

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tolvaptan Accord 30 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PERFORERAT ENDOSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter
tolvaptan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter

tolvaptan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tolvaptan Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tolvaptan Accord
3. Hur du tar Tolvaptan Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tolvaptan Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tolvaptan Accord är och vad det används för

Tolvaptan Accord, vilket innehåller den aktiva substansen tolvaptan, tillhör en grupp läkemedel som kallas vasopressinantagonister. Vasopressin är ett hormon som hjälper till att förhindra vätskeförlust i kroppen genom att minska urinmängden. Antagonistbetyder att läkemedlet förhindrar att vasopressin håller kvar vatten i kroppen. Detta leder till att mängden vatten i kroppen minskas genom att urinproduktionen ökar, och som ett resultat höjer det nivån eller koncentrationen av natrium i blodet.

Tolvaptan Accord används för att behandla låga nivåer av serumnatrium hos vuxna. Du har ordinerats detta läkemedel därför att du har en sänkt natriumnivå i blodet som en följd av en sjukdom som kallas SIADH (inadekvat ADH-sekretion) där njurarna håller kvar för mycket vatten. Denna sjukdom orsakar en för stor produktion av hormonet vasopressin, vilket har gjort att natriumnivåerna i ditt blod har blivit för låga (hyponatremi). Det kan leda till att du får problem med koncentration och minne, eller med att hålla balansen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tolvaptan Accord

Använd inte Tolvaptan Accord

- om du är allergisk mot tolvaptan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller om du är allergisk mot benzazepin eller benzazepinderivat (t.ex. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin)
- om dina njurar inte fungerar (ingen urinproduktion)
- om du har en sjukdom som gör att salthalten i blodet stiger ("hypernatremi")
- om du har en sjukdom som är associerad med en mycket låg blodvolym
- om du inte känner när du är törstig
- om du är gravid
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Tolvaptan Accord:

- om du inte kan dricka tillräckligt mycket vatten eller om du inte får dricka mycket vätska
- om du har problem med att urinera eller om du har förstorad prostata
- om du har en leversjukdom
- om du tidigare har haft en allergisk reaktion mot benzazepin, tolvaptan eller andra benzazepinderivat (t.ex. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin), eller mot några andra innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du lider av en njursjukdom som kallas autosomal dominant polycystisk njursjukdom (ADPKD)
- om du har diabetes.

Drick tillräckligt med vatten

Tolvaptan Accord ger upphov till vattenförlust eftersom det ökar din urinproduktion. Denna vattenförlust kan leda till biverkningar, t.ex. muntorrhet och törst eller ännu allvarligare biverkningar som njurproblem (se avsnitt 4). Därför är det viktigt att du har tillgång till vatten och att du kan dricka tillräckligt med vatten när du är törstig.

Barn och ungdomar

Tolvaptan Accord är inte lämpligt för barn och ungdomar (under 18 år).

Andra läkemedel och Tolvaptan Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Följande läkemedel kan öka effekten av detta läkemedel:

- ketokonazol (mot svampinfektioner)
- makrolidantibiotika
- diltiazem (behandling för högt blodtryck och bröstsmärta)
- andra produkter som ökar mängden salt i blodet eller innehåller stora mängder salt.

Följande läkemedel kan minska effekten av detta läkemedel:

- barbiturater (används för att behandla epilepsi/kramper och vissa sömnstörningar),
- rifampicin (mot tuberkulos).

Detta läkemedel kan öka effekten av följande läkemedel:

- digoxin (används för att behandla oregelbundna hjärtslag och hjärtsvikt)
- dabigatranetexilat (används som blodförtunnande medel)
- metformin (används vid behandling av diabetes)
- sulfasalazin (används vid behandling av inflammatorisk tarmsjukdom eller ledgångsreumatism).

Detta läkemedel kan minska effekten av följande läkemedel:

- desmopressin (används för att öka blodets förmåga att levra sig).

Det kan ändå vara så att du kan ta dessa läkemedel och Tolvaptan Accord tillsammans. Din läkare kan avgöra vad som är mest lämpligt för dig.

Tolvaptan Accord med mat och dryck

Undvik att dricka grapefruktjuice när du tar Tolvaptan Accord.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ta inte detta läkemedel om du är gravid eller ammar.

Adekvata preventivmetoder måste användas vid behandling med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Tolvaptan Accord har troligen ingen negativ effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock kan du ibland känna dig yr eller svag, eller svimma kortvarigt.

Tolvaptan Accord innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Tolvaptan Accord

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Behandling med Tolvaptan Accord inleds på sjukhus.
- Vid behandling av låg natriumnivå (hyponatremi) kommer din läkare att börja med en dos på 15 mg och kan därefter höja den till högst 60 mg för att uppnå önskad natriumnivå i blodet. Läkaren kommer att ta regelbundna blodprover för att övervaka effekten av Tolvaptan Accord. För att uppnå önskad natriumnivå i blodet kan läkaren i vissa fall ge en lägre dos på 7,5 mg.
- Svälj tablett med ett glas vatten, utan att tugga.
- Ta tabletterna en gång om dagen, helst på morgonen, med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Tolvaptan Accord

Om du har tagit fler tabletter än din ordinerade dos ska du **dricka rikligt med vatten och kontakta din läkare eller närmaste sjukhus omedelbart**. Kom ihåg att ta med dig läkemedelsförpackningen så att det framgår tydligt vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Tolvaptan Accord

Om du har glömt att ta din tablett ska du ta dosen så snart du kommer ihåg det samma dag. Om du inte tar din tablett samma dag ska du ta din normala dos nästa dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Tolvaptan Accord

Om du slutar att ta Tolvaptan Accord kan detta leda till att din låga natriumhalt kommer tillbaka. Därför ska du bara sluta att ta Tolvaptan Accord om du märker biverkningar som kräver snabb läkarvård (se avsnitt 4) eller om läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du märker någon av följande biverkningar kan du behöva akut medicinsk vård. Sluta att ta Tolvaptan Accord och kontakta läkare omedelbart eller vänd dig till närmaste sjukhus om du:

- märker att du har svårt att urinera
- märker att ansikte, läppar eller tunga svullnat upp, du får klåda, utslag över hela kroppen, eller om det väser starkt när du andas eller du får andnöd (symtom på en allergisk reaktion).

Kontakta läkare om du får symtom i form av trötthet, aptitförlust, obehag i övre högra delen av magen, mörk urin eller gulsot (huden eller ögonen gulnar).

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående
- törst
- snabb höjning av natriumnivån.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 till av 10 användare)

- omåttligt vattendrickande
- vattenförlust
- höga nivåer av natrium, kalium, kreatinin, urinsyra och blodsocker
- sänkt nivå av blodsocker
- minskad aptit
- svimning
- huvudvärk
- yrsel
- lågt blodtryck när du ställer dig upp
- förstoppning
- diarré
- muntorrhet
- fläckig blödning i huden
- klåda
- ökat behov av att urinera, eller av att urinera oftare
- trötthet, allmän svaghet
- feber
- allmän sjukdomskänsla
- blod i urinen
- förhöjda nivåer av leverenzymerna i blodet
- förhöjda nivåer av kreatinin i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förändrad smakupplevelse
- njurproblem.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- allergiska reaktioner (se ovan)
- leverproblem
- akut leversvikt
- förhöjning av leverenzymerna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tolvaptan Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på varje blister efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tolvaptan.
En Tolvaptan Accord 7,5 mg tablett innehåller 7,5 mg tolvaptan.
En Tolvaptan Accord 15 mg tablett innehåller 15 mg tolvaptan.
En Tolvaptan Accord 30 mg tablett innehåller 30 mg tolvaptan.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, majsstärkelse, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, kroskarmellosnatrium, hydroxipropylcellulosa, indigokarmin aluminiumlack (E 132).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tolvaptan Accord 7,5 mg: Ljusblå till blå, runda, bikonvexa, odragerade tabletter präglade med "MT" på ena sidan och "18" på andra sidan med det ungefärliga måttet 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg: Ljusblå till blå, triangelformade, bikonvexa, odragerade tabletter präglade med "MT" på ena sidan och "7" på andra sidan med de ungefärliga måtten 6,7 x 6,3 x 3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg: Ljusblå till blå, runda, bikonvexa, odragerade tabletter präglade med "MT" på ena sidan och "8" på andra sidan med det ungefärliga måttet 8,1 mm.

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletter tillhandahålls som 7x1, 10x1, 28x1, 30x1 tabletter i perforerat endosblister av PP/Al i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.