

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 7,5 mg tolvaptan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
17,5 mg lactose (som monohydrat) pr. tablet

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter

Hver tablet indeholder 15 mg tolvaptan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
35 mg lactose (som monohydrat) pr. tablet

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
70 mg lactose (som monohydrat) pr. tablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter

Lyseblå til blåfarvede, runde, bikonvekse tabletter uden overtræk, præget med "MT" på den ene side og "18" på den anden side. Størrelse ca. 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter

Lyseblå til blåfarvede, trekantede, bikonvekse tabletter uden overtræk, præget med "MT" på den ene side og "7" på den anden side. Størrelse ca. 6,7×6,3×3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter

Lyseblå til blåfarvede, runde, bikonvekse tabletter uden overtræk, præget med "MT" på den ene side og "8" på den anden side. Størrelse ca. 8,1 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Tolvaptan er indiceret til behandling af voksne patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*).

4.2 Dosering og administration

Behandling med tolvaptan skal indledes på et hospital på grund af behov for en titreringsfase med nøje kontrol af serum-natrium og volumenstatus (se pkt. 4.4).

Dosering

Tolvaptan skal indledes med en dosis på 15 mg én gang dagligt. Dosis kan øges til maksimalt 60 mg én gang dagligt, afhængigt af tolerance, for at opnå det ønskede indhold af serum-natrium.

Hos patienter med risiko for meget hurtig korrektion af natrium, f.eks. patienter med onkologiske tilstande, patienter med en meget lav *baseline*-værdi af serum-natrium, patienter som tager diuretika eller natriumtilskud, bør en dosis på 7,5 mg overvejes (se pkt. 4.4).

Under titrering skal patientens serum-natrium og volumenstatus kontrolleres (se pkt. 4.4). I tilfælde af utilstrækkelig øgning af serum-natrium skal andre behandlingsformer overvejes, enten i stedet for eller udover tolvaptan. Brug af tolvaptan i kombination med andre muligheder kan øge risikoen for en for hastig korrektion af serum-natrium (se pkt. 4.4 og 4.5). Hos patienter med passende øgning af serum-natrium skal den underliggende sygdom og serum-natrium kontrolleres jævnlige for at vurdere det videre behov for behandling med tolvaptan. Ved hyponatriæmi bestemmes behandlingsvarigheden af den underliggende sygdom og behandlingen af denne. Behandling med tolvaptan forventes at vare, indtil den underliggende sygdom er tilstrækkeligt behandlet, eller indtil hyponatriæmien ikke længere er et klinisk problem. Tolvaptan må ikke tages med grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Tolvaptan er kontraindiceret til patienter med anuri (se pkt. 4.3). Tolvaptan er ikke undersøgt hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion. Effekten og sikkerheden hos denne population er ikke kendt.

Baseret på de tilgængelige data er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der er ingen oplysninger vedrørende patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Der skal udvises forsigtighed ved bestemmelse af dosis til disse patienter, og elektrolytbalance og volumenstatus skal kontrolleres (se pkt. 4.4). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B).

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Pædiatrisk population

Tolvaptans sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Det frarådes at anvende tolvaptan til den pædiatriske population.

Administration

Oral anvendelse.

Administreres fortrinsvis om morgenen uafhængigt af måltider. Tabletterne skal synkes hele sammen med et glas vand.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for benzazepin eller benzazepinderivater (se pkt. 4.4)
- Anuri
- Volumendepletering
- Hypovolæmisk hyponatriæmi
- Hypernatriæmi
- Patienter, som ikke føler tørst
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Akut behov for øgning af serum-natrium

Tolvaptan er ikke blevet undersøgt ved akut behov for øgning af serum-natrium. Anden behandling skal overvejes til patienter med et sådant akut behov.

Adgang til vand

Tolvaptan kan have bivirkninger, der er relateret til vandtab, såsom tørst, mundtørhed og dehydrering (se pkt. 4.8) Derfor skal patienter have adgang til vand og være i stand til at drikke tilstrækkeligt med vand. Hvis patienter, som er på væskerestriktion, behandles med tolvaptan, skal der udvises ekstra forsigtighed for at sikre, at patienterne ikke bliver for dehydrerede.

Dehydrering

Væskestatus skal monitoreres hos alle patienter, som tager tolvaptan, fordi behandling med tolvaptan kan resultere i svær dehydrering, hvilket udgør en risikofaktor for nyrefunktionsnedsættelse. Hvis dehydrering konstateres, skal der træffes passende foranstaltninger, hvilket kan inkludere seponering af tolvaptan eller nedsættelse af tolvaptandosis og øget væskeindtagelse.

Urinvejsobstruktion

Det skal sikres, at der ikke er urinvejsobstruktion. Patienter med partiel obstruktion af urinvejene, f.eks. patienter med prostatahypertrofi eller hæmning af miktion, har øget risiko for at udvikle akut retention.

Væske- og elektrolytbalance

Væske- og elektrolytbalancen skal kontrolleres hos alle patienter og især hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion. Administration af tolvaptan kan medføre hurtig øgning af serum-natrium (≥ 12 mmol/l pr. døgn, se herunder). Derfor skal kontrol af serum-natrium indledes senest 4 til 6 timer efter påbegyndt behandling hos alle patienter. De første 1 til 2 dage og indtil tolvaptan-dosis er stabiliseret, skal serum-natrium og volumenstatus kontrolleres mindst hver 6. time.

For hurtig korrektion af serum-natrium

Patienter med meget lave *baseline*-koncentrationer af serum-natrium kan have større risiko for en for hurtig korrektion af serum-natrium.

En for hurtig korrektion af hyponatriæmi (øgning ≥ 12 mmol/l/døgn) kan forårsage osmotisk demyelinisering og resulterer i dysartri, mutisme, dysfagi, letargi, affektive symptomer, spastisk tetraparese, krampeanfald, koma eller død. Efter påbegyndelse af behandling skal serum-natrium og volumenstatus derfor monitoreres nøje (se ovenfor).

For at minimere risikoen for en for hurtig korrektion af hyponatriæmi bør øgningen af serum-natrium være under 10 mmol/l/døgn til 12 mmol/l/døgn og under 18 mmol/l/48 timer. Flere sikkerhedsgrænser er derfor gældende i den tidlige behandlingsfase.

Hvis korrektion af natrium overstiger 6 mmol/l i løbet af de første 6 timer efter administration eller 8 mmol/l i løbet af de første 6 til 12 timer, bør det overvejes, om korrektionen af serum-natrium muligvis er for hurtig. Serum-natrium skal kontrolleres hyppigere hos disse patienter, og administration af hypoton væske anbefales. Hvis serum-natrium stiger ≥ 12 mmol/l inden for 24 timer eller ≥ 18 mmol/l inden for 48 timer, skal behandling med tolvaptan afbrydes eller seponeres og hypoton væske administreres.

Hos patienter med højere risiko for demyeliniseringssyndrom, f.eks. patienter med hypoksi, alkoholisme eller fejlernæring, kan den hensigtsmæssige hastighed for korrektion af serum-natrium være lavere end hos patienter uden risikofaktorer. Disse patienter skal kontrolleres meget nøje.

Patienter, der fik anden behandling for hyponatriæmi eller lægemidler, der øger serum-natrium (se pkt. 4.5), inden start af behandling med tolvaptan, skal kontrolleres meget nøje. Disse patienter kan have højere risiko for at udvikle hurtig korrektion af serum-natrium i løbet af de første 1 til 2 dage af behandlingen på grund af potential additiv virkning.

Samtidig administration af tolvaptan og anden behandling for hyponatriæmi eller lægemidler, der øger serum-natrium, frarådes under den indledende behandling eller for andre patienter med meget lave baselinekoncentrationer af serum-natrium (se pkt. 4.5).

Diabetes mellitus

Diabetespatienter med forhøjet glucosekoncentration (f.eks. over 300 mg/dl) kan have pseudohyponatriæmi. Denne tilstand skal udelukkes inden og under behandling med tolvaptan. Tolvaptan kan forårsage hyperglykæmi (se pkt. 4.8). Derfor skal diabetespatienter på tolvaptan behandles med forsigtighed. Dette gælder især for patienter med utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes.

Idiosynkratisk levertoksicitet

Lever-skade induceret af tolvaptan er observeret i kliniske studier, der undersøgte en anden indikation (autosomal dominant polycystisk nyresygdom [ADPKD]), ved langvarig anvendelse af tolvaptan i højere doser end for den godkendte indikation (se pkt. 4.8).

Efter markedsføringen er der ved brug af tolvaptan til behandling af ADPKD rapporteret om akut leversvigt, hvor levertransplantation var påkrævet (se pkt. 4.8).

I disse kliniske studier blev der observeret klinisk signifikante stigninger (større end $3 \times$ den øvre normalgrænse, *Upper Limit of Normal* [ULN]) i serum-alaninaminotransferase (ALAT) samt klinisk signifikante stigninger (større end $2 \times$ ULN) i total-serum-bilirubin hos 3 patienter behandlet med tolvaptan. Der blev desuden observeret en øget forekomst af signifikante stigninger i ALAT hos patienter behandlet med tolvaptan [4,4 % (42/958)] sammenlignet med patienter, der fik placebo [1,0 % (5/484)]. Der blev observeret en stigning ($> 3 \times$ ULN) i serumaspartataminotransferase (ASAT) hos 3,1 % (30/958) af patienterne på tolvaptan og hos 0,8 % (4/484) af patienterne på placebo. De fleste leverenzymforstyrrelser blev observeret i løbet af de første 18 måneder af behandlingen. Stigningerne svandt gradvist efter seponering af tolvaptan. Disse fund kan antyde, at tolvaptan muligvis kan forårsage irreversibel og potentielt dødelig leverskade.

I et sikkerhedsmæssigt studie af tolvaptan efter tilladelse til markedsføring hos patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH sås der adskillige tilfælde af leversygdomme og forhøjede transaminaser (se pkt. 4.8).

Der bør straks tages leverfunktionsprøver hos patienter i behandling med tolvaptan, som rapporterer symptomer, der kan være tegn på leverskade, inklusive træthed, anoreksi, ubehag i øverste højre del af abdomen, mørk urin eller gulsot. Hvis der er mistanke om leverskade, skal tolvaptan omgående seponeres, passende behandling initieres og undersøgelser iværksættes for at bestemme den mulige årsag. Tolvaptanbehandling bør ikke genstartes, medmindre det kan fastlægges med sikkerhed, at årsagen til den observerede leverskade ikke har relation til tolvaptan-behandlingen.

Anafylaksi

Ved erfaring efter markedsføring er der rapporteret meget sjældne tilfælde af anafylaksi (herunder anafylaktisk shock og generaliseret udslæt) efter administration af tolvaptan. Patienterne skal overvåges omhyggeligt under behandlingen. Patienter med kendt overfølsomhed over for benzazepiner eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazepin) kan have en risiko for overfølsomhedsreaktioner over for tolvaptan (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner, skal administrationen af tolvaptan straks seponeres, og passende behandling iværksættes. Da overfølsomhed er en kontraindikation (se pkt. 4.3), må behandlingen aldrig påbegyndes igen efter en anafylaktisk reaktion eller andre alvorlige allergiske reaktioner.

Lactose

Tolvaptan Accord indeholder lactose som hjælpestof. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig administration af anden behandling for hyponatriæmi og lægemidler, der øger serum-natrium

Der er ingen erfaring fra kontrollerede kliniske studier med samtidig anvendelse af tolvaptan og andre behandlinger for hyponatriæmi, f.eks. hypertont natriumchloridopløsning, orale natriumpræparater og lægemidler, der øger serum-natrium. Lægemidler med højt natriumindhold, f.eks. analgetiske brusetabletter og visse natriumholdige præparater mod dyspepsi, kan også øge serum-natrium. Samtidig anvendelse af tolvaptan og anden behandling for hyponatriæmi eller andre lægemidler, der øger serum-natrium, kan medføre en højere risiko for at udvikle hurtig korrektion af serum-natrium (se pkt. 4.4) og frarådes derfor under den indledende behandling eller for andre patienter med en meget lav baselinekoncentration af serum-natrium, hvor en for hurtig korrektion kan øge risikoen for osmotisk demyelering (se pkt. 4.4).

Virningen af andre lægemidler på tolvaptans farmakokinetik

CYP3A4-hæmmere

Koncentrationer af tolvaptan i plasma er blevet øget med op til 5,4 gange arealet under tidskurven for plasmakoncentration (AUC) efter administration af stærke CYP3A4-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, makrolidantibiotika, diltiazem) og tolvaptan (se pkt. 4.4). Samtidig brug af grapefrugtjuice og tolvaptan resulterede i en 1,8 gange større eksponering for tolvaptan. Patienter, der tager tolvaptan, skal undlade at indtage grapefrugtjuice.

CYP3A4-inducere

Koncentrationer af tolvaptan i plasma er blevet reduceret med op til 87 % (AUC) efter administration af CYP3A4-inducere. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin, barbiturater) og tolvaptan.

Tolvaptans virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

CYP3A4-substrater

Hos raske personer havde tolvaptan, et CYP3A4-substrat, ingen virkning på plasmakoncentrationerne af visse andre CYP3A4-substrater (f.eks. warfarin eller amiodaron). Tolvaptan øgede indholdet af lovastatin i plasma 1,3 gange til 1,5 gange. Selvom denne øgning ikke har klinisk relevans, indikerer det, at tolvaptan potentielt kan øge eksponering for CYP3A4-substrater.

Transportørsustrater

Substrater for P-glykoprotein

In-vitro-studier indikerer, at tolvaptan er et substrat og en kompetitiv hæmmer af P-glykoprotein (P-gp). *Steady state*-digoxinkoncentrationer er set øget (1,3 gange øgning i maksimal observeret plasmakoncentration [C_{max}] og 1,2 gange øgning af arealet under tidskurven for plasmakoncentration over doseringsintervallet [AUC_{τ}]) ved samtidig administration af flere doser tolvaptan på 60 mg én gang dagligt. Patienter, der får digoxin eller andre smalle terapeutiske P-gp-substrater (f.eks. dabigatranetexilat), skal derfor kontrolleres nøje og evalueres for overdreven effekt, når de behandles med tolvaptan.

BCRP og OCT1

Samtidig administration af tolvaptan (90 mg) og rosuvastatin (5 mg), et BCRP-substrat, øgede C_{max} og AUC_{τ} for rosuvastatin med hhv. 54 % og 69 %. Hvis BCRP-substrater (f.eks. sulfasalazin) administreres samtidig med tolvaptan, skal patienterne behandles med forsigtighed og vurderes for kraftig effekt af disse lægemidler.

Hvis OCT1-substrater (f.eks. metformin) administreres samtidig med tolvaptan, skal patienterne behandles med forsigtighed og vurderes for kraftig effekt af disse lægemidler.

Diuretika

Selv om det ikke ser ud til, at der er en synergistisk eller additiv virkning ved samtidig administration af tolvaptan og loop- og thiazid diuretika, kan hver præparatklasse potentielt føre til svær dehydrering, hvilket udgør en risikofaktor for nyrefunktionsnedsættelse. Hvis der konstateres dehydrering eller nedsat nyrefunktion, skal der træffes passende foranstaltninger, hvilket kan inkludere seponering af tolvaptan eller dosisnedsættelse af tolvaptan og/eller diuretika, øget væskeindtagelse samt evaluering og korrektion af andre mulige årsager til nyrefunktionsnedsættelse eller dehydrering.

Samtidig administration af vasopressin-analoger

Ud over dets virkning på reabsorptionen af vand i nyrene er tolvaptan i stand til at blokere vaskulære vasopressin-V2-receptorer, der er involveret i frigivelsen af koagulationsfaktorer (f.eks. von Willebrands faktor) fra endotelceller. Virkningen af vasopressin analoger, som f.eks. desmopressin, kan derfor nedsættes hos patienter, som anvender disse analoger for at forhindre eller kontrollere blødning, når de administreres samtidigt med tolvaptan.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af tolvaptan til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Tolvaptan er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med tolvaptan.

Amning

Det vides ikke, om tolvaptan udskilles i brystmælk hos mennesker. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg har vist, at tolvaptan udskilles i brystmælk (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Tolvaptan er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tolvaptan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog skal der ved kørsel eller betjening af maskiner skal der tages højde for, at der kan forekomme svimmelhed, asteni eller synkope.

4.8 Bivirkninger

Sammen drag af sikkerhedsprofilen

Tolvaptans bivirkningsprofil ved behandling for SIADH er baseret på en database fra kliniske studier med 3.294 patienter, der blev behandlet med tolvaptan, og er i overensstemmelse med det aktive stofs farmakologi. De farmakodynamisk forudsigelige og mest almindeligt rapporterede bivirkninger er tørst, mundtørhed og pollakisuri, som forekommer hos ca. 18 %, 9 % og 6 % af patienterne.

Tabel over bivirkninger

Hypighederne for bivirkningerne i kliniske studier er angivet som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne angivet efter faldende sværhedsgrad.

Hypigheden af bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen, kan ikke fastsættes, da der er tale om spontane indberetninger. Hypigheden af sådanne bivirkninger er derfor angivet som "ikke kendt".

Systemorganklasse	Hyppighed			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Immunsystemet				anafylaktisk shock, generaliseret udslæt
Metabolisme og ernæring		polydipsi, dehydrering, hyperkaliæmi, hyperglykæmi, hypoglykæmi ¹ , hypernatriæmi ¹ , hyperurikæmi ¹ , nedsat appetit		
Nervesystemet		synkope ¹ , hovedpine ¹ , svimmelhed ¹ ,	dysgeusi	
Vaskulære sygdomme		ortostatisk hypotension		
Mave-tarm-kanalen	kvalme	forstoppelse, diarré, tør mund,		
Hud og subkutane væv		ekchymose, pruritus	pruritisk udslæt ¹	
Nyrer og urinveje		pollakiuria, polyuria	nedsat nyrefunktion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	tørst	asteni, pyreksi, utilpashed ¹		
Lever og galdeveje				leversygdomme ² , akut leversvigt ³
Undersøgelser		blod i urinen ¹ , øget alaninaminotransferase (se pkt. 4.4) ¹ , øget aspartataminotransferase (se pkt. 4.4) ¹ , øget kreatinin i blodet	øget bilirubin (se pkt. 4.4) ¹	forhøjede transaminaser ²
Kirurgiske og medicinske procedurer	hurtig korrektion af hyponatriæmi, hvilket sommetider medfører neurologiske symptomer			

¹ observeret i kliniske studier, der undersøgte andre indikationer

² data fra sikkerhedsstudie hos patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH

³ observeret efter markedsføring ved brug af tolvaptan til behandling af ADPKD. Levertransplantation var påkrævet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hurtig korrektion af hyponatriæmi

I en undersøgelse af brugen af tolvaptan efter tilladelse til markedsføring hos patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH, herunder en stor andel af patienter med tumorer (især småcellet lungekræft), patienter med en lav natrium-værdi ved baseline og patienter med samtidig brug af diuretika og/eller natriumchloridopløsning var incidensen af hurtig korrektion af hyponatriæmi højere end i de kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Enkelt-doser på op til 480 mg og gentagne doser på op til 300 mg dagligt i 5 dage har været tolereret i kliniske studier hos raske frivillige. Der findes ingen specifik antidot til forgiftning med tolvaptan. Tegnene og symptomerne på en akut overdosis kan forventes at være følgende: overdrevne farmakologiske virkninger: en stigning i koncentrationen af serum-natrium, polyuri, tørst og dehydrering/hypovolæmi (kraftig og forlænget aquaresis).

Hos patienter, hvor der er mistanke om tolvaptanoverdosering, anbefales vurdering af blodtryk, puls og temperatur, elektrolytkoncentrationer, ekg og væskestatus. Passende erstatning af vand og/eller elektrolytter skal fortsættes, indtil aquaresis ophører. Dialyse virker måske ikke med hensyn til at fjerne tolvaptan på grund af dets høje bindingsaffinitet for human plasmaprotein (> 98 %).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diuretika, vasopressin-antagonister, ATC-kode C03XA01

Virkningsmekanisme

Tolvaptan er en selektiv vasopressin-V2-receptorantagonist, der specifikt blokerer bindingen af argininvasopressin (AVP) ved V2-receptorerne af de distale dele af nefronen. Tolvaptans affinitet for den humane V2-receptor er 1,8 gange større end for det native AVP.

Oral administration af doser på 7,5 mg til 120 mg tolvaptan hos raske voksne forsøgspersoner medførte en øgning af urinudskilleleshastigheden inden for 2 timer efter dosering. Efter orale enkelt-doser på 7,5 mg til 60 mg steg døgnurinvolumenen dosisafhængigt med døgnvolumener fra 3 til 9 liter. Ved alle doser vendte urinudskilleleshastigheden tilbage til baseline-niveauet efter 24 timer. Ved enkelt-doser a 60 mg til 480 mg blev der udskilt gennemsnitligt 7 liter i løbet af 0 til 12 timer uafhængigt af dosis. Mærkbart højere doser tolvaptan giver mere vedvarende respons uden at påvirke omfanget af udskillelsen, eftersom aktive koncentrationer af tolvaptan er til stede gennem længere perioder.

Klinisk virkning og sikkerhed

Hyponatriæmi

I 2 pivotale, dobbeltblindede, placebokontrollerede, kliniske studier blev i alt 424 patienter med euvolæmisk eller hypervolæmisk hyponatriæmi (serum-natrium < 135 mEq/l) grundet en række underliggende årsager (hjertesvigt, levercirrhose, SIADH m.fl.) behandlet i 30 dage med tolvaptan (n = 216) eller placebo (n = 208) med en indledende dosis på 15 mg dagligt. Dosis kunne øges til 30 mg og 60 mg dagligt afhængigt af respons ifølge en plan for titrering over 3 dage. Gennemsnitskoncentrationen af serum-natrium ved studiets start var 129 mEq/l (område 114 mEq/l til 136 mEq/l).

Det primære endpoint for disse studier var den gennemsnitlige daglige AUC for ændring i serum-natrium fra baseline til dag 4 og fra baseline til dag 30. Tolvaptan var bedre i forhold til placebo ($p < 0,0001$) i begge perioder i begge studier. Virkningen sås hos alle patienter, de alvorlige (serum-natrium: < 130 mEq/l) og lette (serum-natrium: 130 mEq/l til < 135 mEq/l) undergrupper og for alle undergrupper af sygdomsætiologi (f.eks. hjertesvigt, cirrhose, SIADH m.fl.). 7 dage efter seponering af behandlingen blev natriumindholdet reduceret til samme niveau som hos de placebobehandlede patienter.

Efter 3 dages behandling viste den samlede analyse fra de to studier, at 5 gange så mange patienter, der fik tolvaptan, i forhold til antallet af placebobehandlede patienter, opnåede normaliserede koncentrationer af serum-natrium (49 % *versus* 11 %). Denne virkning fortsatte til dag 30, hvor flere patienter på tolvaptan end på placebo stadig havde normale koncentrationer (60 % *versus* 27 %). Disse responser sås hos patienterne uanset underliggende sygdom. Resultaterne af selvvrurderet helbredstilstand vha. *SF-12 Health Survey* (spørgeskema) om helbredstilstand ved de mentale scores viste statistisk signifikante og klinisk relevante forbedringer ved behandling med tolvaptan i sammenligning med placebo.

Data for den langvarige sikkerhed og effekt af tolvaptan blev vurderet i op til 106 uger i et klinisk studie hos patienter (alle ætiologier), som forinden havde gennemført et af de pivotale studier med hyponatriæmi. I alt 111 patienter påbegyndte behandling med tolvaptan i et *open label* forlængelsesstudie, uanset deres tidligere randomisering. Forbedringer i indholdet af serum-natrium blev observeret så tidligt som den første dag efter dosering og fortsatte ved vurderinger under behandlingen op til uge 106. Da behandlingen blev seponeret, reduceredes koncentrationerne af serum-natrium til ca. *baseline*, på trods af genoptaget standardbehandling.

I et randomiseret (1:1:1), dobbeltblindet pilotstudie med 30 patienter med hyponatriæmi sekundært til SIADH blev tolvaptans farmakodynamik efter enkeltdoser a 3,75 mg, 7,5 mg og 15 mg undersøgt. Resultaterne var stærkt varierende med store overlap mellem dosisgrupperne; ændringerne var ikke signifikant korreleret med tolvaptan-eksponering. De gennemsnitlige maksimale ændringer i serum-natrium var højest efter 15 mg-dosen (7,9 mmol/l), mens de mediane maksimale ændringer var højest for 7,5 mg-dosen (6,0 mmol/l). De individuelle maksimale stigninger i serum-natrium var negativt korreleret med væskebalance; den gennemsnitlige ændring i væskebalance viste et dosisafhængigt fald. Den gennemsnitlige ændring fra baseline i kumulativ urinvolumen og urinudskilleleshastighed var 2 gange højere for 15 mg-dosen sammenholdt med 7,5 mg- og 3,75 mg-dosen, hvis respons var omtrent den samme.

Hjertesvigt

EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan*) var et langvarigt, dobbeltblindet, kontrolleret, klinisk studie med patienter indlagt med forværring af hjertesvigt og tegn og symptomer på volumenbelastning. I det langvarige studie blev i alt 2.072 patienter behandlet med 30 mg tolvaptan med standardbehandling, og 2.061 fik placebo med standardbehandling. Det primære formål med studiet var at sammenligne virkningen af tolvaptan + standardbehandling med placebo + standardbehandling i forhold til tiden til mortalitet af alle årsager og tiden til første forekomst af kardiovaskulær mortalitet eller indlæggelse for hjertesvigt. Behandling med tolvaptan havde ingen statistisk signifikante favorable eller ikke-favorable virkninger på generel overlevelse eller det kombinerede endpoint for kardiovaskulær mortalitet eller indlæggelse for hjertesvigt, og gav ikke overbevisende evidens for klinisk relevant gavn.

Det Europæiske Lægemedelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med tolvaptan i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population i behandling for fortyndingshyponatriæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter peroral administration absorberes tolvaptan hurtigt med maksimale plasmakoncentrationer ca. 2 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af tolvaptan er ca. 56 %. Administration af en dosis på 60 mg sammen med et fedtholdigt måltid øger den højeste koncentration med 1,4 gange uden ændring af AUC og urinvolumen. Efter orale enkeltdoser på ≥ 300 mg tyder det på, at maksimale plasmakoncentrationer bliver stabile, muligvis på grund af mættet absorption.

Fordeling

Tolvaptan binder sig reversibelt (98 %) til plasmaproteiner.

Biotransformation

Tolvaptan metaboliseres i høj grad i leveren. Mindre end 1 % uomdannet aktivt stof udskilles uændret med urinen.

In-vitro-studier indikerer, at tolvaptan og dets oxobutylsyremetabolit kan have potentialet for at hæmme OATP1B1-, OAT3-, BCRP- og OCT1-transportører. Administration af rosuvastatin (OATP1B1-substrat) eller furosemid (OAT3-substrat) hos raske forsøgspersoner med øget plasmakoncentration af oxobutylsyremetabolitten (hæmmer af OATP1B1 og OAT3) havde ikke væsentlig indvirkning på rosuvastatins eller furosemids farmakokinetik. Se pkt. 4.5.

Elimination

Den terminale eliminationshalveringstid er ca. 8 timer, og *steady state*-koncentrationer af tolvaptan opnås efter første dosis.

Studier med radioaktivt mærket tolvaptan viste, at 40 % af radioaktiviteten blev genfundet i urinen, og 59 % blev genfundet i fæces, hvor uomdannet tolvaptan udgjorde 32 % af radioaktiviteten. Tolvaptan er kun en mindre komponent i plasma (3 %).

Linearitet

Tolvaptan har lineær farmakokinetik ved doser på 7,5 mg til 60 mg.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Alder

Tolvaptans clearance påvirkes ikke signifikant af alder.

Nedsat leverfunktion

Virningen af let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) på tolvaptans farmakokinetik blev undersøgt hos 87 patienter med leversygdom af forskellig oprindelse. Ingen klinisk signifikante ændringer er blevet set ved clearance ved doser på 5 mg til 60 mg. Der er meget begrænset information tilgængelig for patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med hepatisk ødem var AUC for tolvaptan hos patienter med svært (Child-Pugh klasse C) og mildt eller moderat (Child-Pugh klasse A og B) nedsat leverfunktion 3,1 gange og 2,3 gange højere end hos raske forsøgspersoner.

Nedsat nyrefunktion

I en analyse af populationsfarmakokinetik hos patienter med hjertesvigt var tolvaptankoncentrationer hos patienter med let (kreatininclearance [C_{cr}] 50 ml/min. til 80 ml/min.) eller moderat (C_{cr} 20 ml/min. til 50 ml/min.) nedsat nyrefunktion ikke signifikant anderledes end tolvaptankoncentrationer hos patienter med normal nyrefunktion (C_{cr} 80 ml/min til 150 ml/min.). Virningen og sikkerheden af tolvaptan hos patienter med $C_{cr} < 10$ ml/min. er ikke vurderet og er derfor ikke kendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet eller karcinogent potentiale.

Teratogenicitet sås hos kaniner, der fik 1.000 mg/kg/dag (3,9 gange eksponeringen hos mennesker ved 60 mg-dosen baseret på AUC). Ingen teratogen effekt sås hos kaniner ved 300 mg/kg/dag (op til 1,9 gange eksponeringen hos mennesker ved 60 mg-dosen baseret på AUC). I et peri- og postnatalt studie med rotter sås forsinket ossifikation og reduceret kropsvægt hos ungerne ved den høje dosis på 1.000 mg/kg/dag.

To fertilitetsstudier med rotter viste påvirkning på den parentale generation (nedsat fødeindtag, langsommere kropsvægtforøgelse, spytflåd). Tolvaptan påvirkede ikke reproduktionsevnen hos hanrotter. Der sås ingen påvirkning på fostre. Hos hunrotter blev der i begge studier observeret abnorme østralperioder.

NOAEL-niveauet (niveauet uden observeret negativ effekt) for indvirkning på reproduktionsevnen hos hunrotter (100 mg/kg/dag) var ca. 6,7 gange eksponeringen hos mennesker ved 60 mg-dosen baseret på AUC.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Croscarmellosematrik
Hydroxypropylcellulose
Majsstivelse
Indigocarmin aluminium lake (E 132)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletter

Leveres som 7×1, 10×1, 28×1, 30×1 tablet i perforeret enkelt-dosisblister af PVC/alu.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1719/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter
tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 7,5 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tolvaptan Accord 7,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter
tolvaptan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter
tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tolvaptan Accord 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter
tolvaptan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter
tolvaptan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg tolvaptan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablet

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Tolvaptan Accord 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter
tolvaptan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

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

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tolvaptan Accord
3. Sådan skal du tage Tolvaptan Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tolvaptan Accord, der indeholder det aktive stof tolvaptan, tilhører en gruppe lægemidler, der hedder vasopressin-antagonister. Vasopressin er et hormon, som medvirker til at forhindre væsketab i kroppen ved at mindske urinproduktionen. Antagonist betyder, at det forhindrer vasopressin i at tilbageholde vand. Dette medfører en nedsat mængde vand i kroppen, fordi urinproduktionen øges. Herved øges saltindholdet eller saltkoncentrationen i blodet.

Tolvaptan Accord bruges til at behandle meget lavt saltindhold i kroppen hos voksne. Du har fået ordineret dette lægemiddel, fordi du har et nedsat saltindhold i blodet, som skyldes en sygdom, der hedder SIADH (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*), hvor nyrerne tilbageholder for meget vand. Denne sygdom medfører en ureguleret produktion af hormonet vasopressin, som har medført, at saltindholdet i dit blod er for lavt (hyponatriæmi). Det kan føre til koncentrations- og hukommelsesbesvær eller besvær med at holde balancen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tolvaptan Accord

Tag ikke Tolvaptan Accord

- hvis du er allergisk over for tolvaptan eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6), eller hvis du er allergisk over for benzazepin eller benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin)
- hvis dine nyrer ikke fungerer (ingen produktion af urin)
- hvis du har en sygdom, der øger saltindholdet i dit blod ("hypernatriæmi")
- hvis du har en sygdom, der er forbundet med et meget lavt blodvolumen
- hvis du ikke kan føle tørst
- hvis du er gravid
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Tolvaptan Accord:

- hvis du ikke kan drikke nok vand, eller dit væskeindtag skal begrænses
- hvis du har besvær med at lade vandet eller har forstørret blærehalskirtel (prostata)
- hvis du har en leversygdom
- hvis du tidligere har haft en allergisk reaktion over for benzazepin, tolvaptan eller andre benzazepinderivater (f.eks. benazepril, conivaptan, fenoldopammesylat eller mirtazapin) eller et af de øvrige indholdsstoffer (anført i pkt. 6)
- hvis du har en nyresygdom, der kaldes autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD)
- hvis du har sukkersyge.

Drik tilstrækkeligt med vand

Tolvaptan Accord medfører vandtab, fordi det øger din urinproduktion. Dette vandtab kan medføre bivirkninger som f.eks. mundtørhed og tørst eller mere alvorlige bivirkninger såsom nyreproblemer (se punkt 4). Det er derfor vigtigt, at du har adgang til vand, og at du er i stand til at drikke tilstrækkelige mængder, når du er tørstig.

Børn og unge

Tolvaptan Accord er ikke egnet til børn og unge (under 18 år).

Brug af andre lægemidler sammen med Tolvaptan Accord

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

Følgende lægemidler kan øge virkningen af dette lægemiddel:

- ketoconazol (mod svampeinfektioner),
- makrolide antibiotika,
- diltiazem (behandling mod forhøjet blodtryk og brystmerter),
- andre produkter, der øger saltindholdet i dit blod, eller som indeholder store mængder salt.

Følgende lægemidler kan nedsætte virkningen af dette lægemiddel:

- barbiturater (anvendes til behandling af epilepsi/krampeanfald og visse søvnforstyrrelser),
- rifampicin (mod tuberkulose).

Dette lægemiddel kan øge virkningen af følgende andre lægemidler:

- digoxin (anvendes til behandling af uregelmæssig hjerterytme og hjertesvigt),
- dabigatranetexilat (blodfortyndende middel),
- metformin (anvendes til at behandle diabetes),
- sulfasalazin (anvendes til at behandle betændelse i tyktarmen eller reumatoid arthritis).

Dette lægemiddel kan nedsætte virkningen af følgende andre lægemidler:

- desmopressin (bruges til at øge koagulationsfaktorerne i blodet).

Du kan sandsynligvis godt tage disse lægemidler sammen med Tolvaptan Accord. Din læge skal afgøre, hvad der er egnet til dig.

Brug af Tolvaptan Accord sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice, når du tager Tolvaptan Accord.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis du er gravid eller ammer.

Du skal anvende sikker prævention under behandlingen med dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Tolvaptan Accord vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Tolvaptan Accord kan dog en gang imellem få dig til at føle dig svimmel eller svag, eller du kan besvime i kort tid.

Tolvaptan Accord indeholder lactose.

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Tolvaptan Accord

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Behandling med Tolvaptan Accord indledes på et hospital.
- Hvis du behandles mod for lidt salt i blodet (hyponatriæmi), vil din læge starte med at give dig en dosis på 15 mg og kan derefter øge den til maksimalt 60 mg for at opnå det ønskede serum-natriumniveau. Din læge vil regelmæssigt tage blodprøver for at overvåge virkningen af Tolvaptan Accord. I nogle tilfælde kan din læge give dig en lavere dosis på 7,5 mg for at opnå det ønskede niveau af serum-natrium.
- Synk tabletten hel sammen med et glas vand.
- Tag tabletterne én gang dagligt, helst om morgenen, med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Tolvaptan Accord

Hvis du har taget flere tabletter end den ordinerede dosis, **skal du straks drikke masser af vand og kontakte din læge eller nærmeste hospital.** Husk at tage lægemidlets emballage med, så de ved, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Tolvaptan Accord

Hvis du har glemt at tage lægemidlet, skal du tage dosis den samme dag, så snart du husker det. Hvis du glemmer at tage din tablet den ene dag, skal du tage den normale dosis den følgende dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Tolvaptan Accord

Hvis du holder op med at tage Tolvaptan Accord, kan det medføre, at du igen får for lidt salt i blodet. Derfor må du kun holde op med at tage Tolvaptan Accord, hvis du får bivirkninger, der kræver akut lægehjælp (se pkt. 4), eller hvis din læge har sagt, at du skal stoppe.

Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Disse bivirkninger kan forekomme med en vis hyppighed, som er defineret på følgende måde:

Hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger, kan du have brug for akut lægehjælp. Hold straks op med at tage Tolvaptan Accord og kontakt en læge eller nærmeste hospital, hvis du:

- har svært ved at lade vandet
- opdager en hævelse i ansigtet, på læberne eller på tungen, hvis du har kløe, generaliseret udslæt, pibende vejrtrækning eller åndenød (symptomer på en allergisk reaktion).

Søg læge, hvis du oplever symptomer som træthed, appetitløshed, smerter i den øvre, højre del af maven, mørk urin eller gulsot (gulfarvning af hud og øjne).

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- kvalme
- tørst
- hurtig stigning i natriumniveauet.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- indtagelse af store mængder vand
- vandtab
- højt indhold af natrium, kalium, kreatinin, urinsyre og sukker i blodet
- nedsat blodsukker
- nedsat appetit
- besvimelse
- hovedpine
- svimmelhed
- lavt blodtryk, når du rejser dig
- forstoppelse
- diarré
- mundtørhed
- pletvis blødning i huden
- kløe
- større behov for at lade vandet eller for at lade vandet oftere
- træthed, almen svaghed
- feber
- generel følelse af utilpashed
- blod i urinen
- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet
- forhøjede niveauer af kreatinin i blodet.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- ændret smagssans
- nyreproblemer.

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- allergiske reaktioner (se ovenfor)
- leverproblemer
- akut leversvigt
- forhøjede leverenzymmer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, som står på pakningen og på hver blister efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tolvaptan Accord indeholder:

- Aktivt stof: tolvaptan.
Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter: Hver tablet indeholder 7,5 mg tolvaptan.
Tolvaptan Accord 15 mg tabletter: Hver tablet indeholder 15 mg tolvaptan.
Tolvaptan Accord 30 mg tabletter: Hver tablet indeholder 30 mg tolvaptan.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, majsstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose, indigocarmin aluminium lake (E 132).

Udseende og pakningsstørrelser

Tolvaptan Accord 7,5 mg tabletter

Lyseblå til blåfarvede, runde, bikonvekse tabletter uden overtræk, præget med ”MT” på den ene side og ”18” på den anden side. Størrelse ca. 5,0 mm.

Tolvaptan Accord 15 mg tabletter

Lyseblå til blåfarvede, trekantede, bikonvekse tabletter uden overtræk, præget med ”MT” på den ene side og ”7” på den anden side. Størrelse ca. 6,7×6,3×3,3 mm.

Tolvaptan Accord 30 mg tabletter

Lyseblå til blåfarvede, runde, bikonvekse tabletter uden overtræk, præget med ”MT” på den ene side og ”8” på den anden side. Størrelse ca. 8,1 mm.

Tolvaptan Accord 7,5/15/30 mg tabletter fås som

7×1, 10×1, 28×1, 30×1 tablet i perforeret enkelt-dosisblister af PVC/alu.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.